

Diagnostische und prognostische Bedeutung der
HLA-Genotypisierung bei Rheumatoider Arthritis

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Volker Kielstein

geboren am 11.11.1970 in Jena

Gutachter

1. Prof. Dr. G. Hein, Jena
2. Prof. Dr. R. Bräuer, Jena
3. Prof. Dr. A. Krause, Berlin

Tag der öffentlichen Verteidigung: 21.06.2005

ACR	American College of Rheumatology
AKA	Anti-Keratin-Antikörper
ANA	Anti-Nukleäre Antikörper
anti-CCP	Antikörper gegen zyklisches zitruelliniertes Peptid
anti-dsDNA	anti-double-stranded Desoxyribonucleotide Acid
a.p.	anterior-posterior
APC	antigen-präsentierende Zellen
APF	Antiperinukleärer Faktor
AS	Aminosäure
BMI	Body mass index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BWS	Brustwirbelsäule
CL	Crosslinks
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Colony Stimulating Factor
DIP-Gelenk	distales Interphalangealgelenk
EBV	Ebstein-Barr-Virus
ERA	Early Rheumatoid Arthritis
GF	Growth Factor
GST	Glutathione-S-Transferase
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Human Leucocyte Antigen
HSP	Hitzeschockprotein
HWS	Halswirbelsäule
ICTP	Carboxyterminales Telopeptid
IL	Interleukin
INF	Interferon
LWS	Lendenwirbelsäule
M.	Musculus
MCP-Gelenk	Metatarsocarpalgelenk
MHC	Major Histocompatibility Complex

mRNA	messenger Ribonucleic Acid
MTP-Gelenk	Metatarsotalargelenk
mLS	modifizierter Larsenscore
mDS	modifizierter Damagescore
NLR	negative Likelihoodratio
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NpW	Negativer prädiktiver Wert
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PIP-Gelenk	proximales Interphalangealgelenk
PLR	positive Likelihoodratio
PpW	Positiver prädiktiver Wert
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RR	relatives Risiko
s.u.	siehe unten
SE	Shared Epitope
SE-	Shared Epitope negativ
SE+	Shared Epitope positiv
Sens	Sensitivität
Spez	Spezifität
TNF	Tumornekrosefaktor

	Abkürzungsverzeichnis	3
1.	Zusammenfassung	7
2.	Einleitung	9
2. 1.	Definition Rheumatoide Arthritis	9
2. 2.	Epidemiologie	9
2. 3.	Allgemeine Pathogenese und Immunpathogenese	10
2. 4.	Klinik	14
2. 5.	Verlauf	17
2. 6.	Diagnostik	18
2. 6. 1.	Klinische Diagnostik	18
2. 6. 2.	Labordiagnostik	19
2. 6. 3.	Bildgebende Diagnostik	22
2. 7.	Therapeutische Strategien	23
2. 8.	Assoziation der HLA–DR4-Allele mit Rheumatoider Arthritis	26
2. 9.	Prognosefaktoren der Rheumatoiden Arthritis	31
3.	Zielstellung	37
4.	Methodik	38
4. 1.	Patienten	38
4. 2.	Datenerhebung	39
4. 3.	HLA-DR4-Bestimmung	40
4. 4.	Röntgenuntersuchung	42
4. 5.	Larsen Score	43
4. 6.	Berechnungen und statistische Methoden	45

5.	Ergebnisse	46
5. 1.	Erster Teil: Diagnose RA und Shared Epitope	46
5.2.	Zweiter Teil: Shared Epitope und radiologische Progredienz	54
6.	Diskussion	60
7.	Schlussfolgerungen	68
8.	Literatur- und Quellenverzeichnis	69
9.	Anhang	83
	Danksagung	83
	Selbständigkeitserklärung	84
	Lebenslauf	85

1. Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine meist schubweise verlaufende systemische Autoimmunerkrankung mit bevorzugter Manifestation an den Gelenken und tritt bei ca. 1% der Bevölkerung auf. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Seit längerem ist durch eine Vielzahl von Studien belegt, dass eine genetische Disposition für die RA durch einige Allele der HLA-DRB1 Region besteht, welche das Shared Epitope tragen. Wie die Entstehung der RA durch das Shared Epitope (SE) gefördert wird, ist nicht bekannt. Dass die HLA-Allele mit der Codierung für die Aminosäuresequenz der dritten hypervariablen Region und dem direkten Einfluss auf die Interaktion mit dem T-Zellrezeptor eine pathogenetische Rolle spielen und nicht nur ein unbedeutendes Epiphänomen darstellen, ist aber wahrscheinlich.

Untersuchungen zeigen, dass neben dem erhöhten Risiko an der RA zu erkranken, das Vorhandensein des Shared Epitope auch als prognostischer Marker für den Verlauf und die Schwere der Erkrankung dienen kann. Eine Vielzahl von retro- und prospektiven Studien haben Faktoren identifiziert, die mit dem Outcome assoziiert sind. Insbesondere die HLA-DRB1 04 Allele sind bei Kaukasiern prädiktiv für eine progressive und destruktive Verlaufsform der RA mit extraartikulären Organmanifestationen. Jedoch ist die Datenlage über die diagnostische und prognostische Wertigkeit uneinheitlich und es bestehen erhebliche Diskrepanzen zwischen den einzelnen Studien.

Gerade in Frühstadien ist die Diagnose schwierig und teilweise nicht zweifelsfrei anhand der ACR-Kriterien zu stellen. Einen definitiven Test für RA gibt es nicht. Eine Untergruppe der Patienten mit RA hat einen progressiven Verlauf, welcher zur raschen Gelenkdestruktion und Funktionsverlust führt. Es konnte gezeigt werden, dass diese Patienten von einer früh eingeleiteten aggressiven Therapie besonders profitieren. Daher sind eine frühzeitige sichere Diagnosestellung und eine zuverlässige Prognoseabschätzung für eine adäquate Therapieentscheidung sehr wichtig. Die Differenzierung der RA von anderen entzündlichen Gelenkaffektionen zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung und eine zuverlässige Prognose über die Destruktivität des Verlaufes würde helfen, eine angepasste Therapie zu wählen, während andernfalls ein signifikanter Anteil der Patienten unterbehandelt funktionelle und strukturelle Schäden erleiden würde.

Gegenstand der vorgelegten Arbeit ist die Untersuchung des HLA DR4-Status hinsichtlich seiner diagnostischen und prognostischen Aussagefähigkeit bei Patienten

einer großen rheumatologischen Ambulanz aus dem mitteldeutschen Raum mit früher und etablierter RA. Zur Untersuchung dieses Zusammenhanges wurde in einem prospektiven Ansatz bei 247 Patienten bei der Erstvorstellung das HLA-DR-Differenzialbild mittels FACS-Methode bestimmt. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren erfolgte bei 227 Patienten eine definitive Diagnosestellung anhand der geltenden ACR-Kriterien und eine Progredienzerfassung mittels konventioneller Röntgentechnik und Bestimmung des Larsenscores bei gesicherten RA-Fällen und Vorliegen von radiologischen Verlaufskontrollen.

Es konnte eine deutliche Korrelation des Shared Epitope mit der RA gezeigt werden ($r=0,434$). Die Ergebnisse zeigen eine Sensitivität von 61% und eine Spezifität von 81% sowie einen PpW und NpW von jeweils 72% bei der diagnostischen Anwendung der SE-Bestimmung. Diese Effizienzmaße erfüllen jedoch nicht die Gütekriterien wie sie für einen diagnostischen Test zu fordern wären. Sie stimmen weitgehend mit denen in vielen anderen Veröffentlichungen überein. Zwar zeigt sich deutlich eine Assoziation mit der RA, zur Diagnosestellung können sie jedoch allenfalls eine Hilfe darstellen in Zusammenschau mit vielen anderen Parametern. Im Einzelfall lässt sich aber am Shared Epitope keine Diagnose ableiten.

Ein Zusammenhang zwischen dem Shared Epitope und einer stärkeren radiologischen Progredienz der RA war in unserer Untersuchung nur schwach erkennbar und lässt sich auf statistisch signifikantem Niveau nicht nachweisen. Unsere Daten können einen signifikanten Einfluss der HLA-DR4 Allele auf den radiologischen Verlauf der RA nicht belegen. Somit ist der HLA-Status als Einzelparameter für eine Prognosestratifizierung und Therapieplanung der RA ungeeignet und es kann die kostenintensive HLA DR4-Bestimmung für die breite Anwendung in der klinischen Praxis nicht empfohlen werden.

Zusammenfassend muss man sagen, dass es bisher keinen idealen Prädiktor gibt und die nur mäßigen positiven Vorhersagewerte bei den meist teuren Untersuchungen die routinemäßige Anwendung nur begrenzt rechtfertigen und der individuelle Verlauf im Einzelfall nicht genau genug vorherbestimmt werden kann. Es ist darüber hinaus schwer, aus Gruppenstatistiken zur Prädiktion adäquat auf die individuelle Prognose zu schließen. Ob der HLA-Status bzw. das SE in Prognosescores zusammen mit anderen prädiktiven Parametern eine klinische Bedeutung erlangen könnte, muss in großen multivarianten Langzeitstudien noch genauer evaluiert werden.

2. **EINLEITUNG**

2. 1. Definition Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine entzündliche autoimmune Systemerkrankung unbekannter Ätiologie, deren Hauptmerkmal eine symmetrische Polyarthritits vor allem der kleinen Hand- und Fußgelenke bei einer großen klinischen Heterogenität ist. Für die Entstehung und den Schweregrad der RA sind sowohl eine genetische Prädisposition als auch Umwelt- bzw. unbekannte permissive Faktoren verantwortlich. Ein serologisches Merkmal ist der Rheumafaktor, der in ca. 80 % nachweisbar ist (Geiler 1996). Im Verlauf der Erkrankung entwickeln sich oft erosiv-destruktive Gelenkveränderungen, Rheumaknoten und gelegentlich extraartikuläre und systemische Manifestationen mit Beteiligung aller Organsysteme.

2. 2. Epidemiologie

Die Prävalenz der RA beträgt weltweit ca. 1 % (Williamson et al., 2001, Wassmuth et al., 2002) mit regionalen Unterschieden zwischen 0.1 % in einigen Teilen Afrikas und 1.6 % in Finnland (Spector 1992). Die jährliche Inzidenz beträgt bei uns ca. 30:100000 Einwohner (Spector 1992, Williamson et al., 2001). Wie bei den meisten Autoimmunerkrankungen sind häufiger Frauen betroffen mit einem Verhältnis von 3:1 - 4:1 bis zur Menopause, danach ist die Inzidenz ausgeglichen.

Die Erkrankung beginnt durchaus schon im jugendlichen oder mittleren Lebensalter (30.-45. Lebensjahr), der Häufigkeitsgipfel der manifesten RA liegt aber zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, 14 % manifestieren sich erst nach dem 60. Lebensjahr. Etwa 4 – 7 % der Fälle beginnen bereits vor dem 16. Lebensjahr.

Es besteht eine familiäre Häufung mit einer Konkordanzrate von 30 % bei monozygoten und 7 % bei heterozygoten Zwillingen (Wordsworth et al. 1992, Silman et al. 1993, Wassmuth et al., 2002), was auf genetische Faktoren hinweist. Verwandtschaftsanalysen weisen auf eine polygene Vererbung hin (Reveille 1998).

2. 3. Allgemeine Pathogenese und Immunpathogenese

Die Ursachen der RA sind nach wie vor unbekannt. Die bereits erwähnte familiäre Disposition zeigt einen genetischen Einfluss mit schwacher Penetranz an, so dass andere Einflussfaktoren die Manifestation der RA mitbestimmen. Die RA ist durch eine Autoimmunreaktion charakterisiert, für deren Initiierung es mehrere Hypothesen gibt (Hein et al., 1999):

Eine Hypothese besagt, dass ein bisher unbekanntes Antigen, welches über den Blutweg in die Synovialis gelangt, durch antigen-präsentierende Zellen (APC) (Makrophagen, Fibroblasten, Typ-A-Synoviozyten) synovialständigen CD4-positiven T-Helfer-Zellen via MHC II präsentiert wird (Geiler 1996) (siehe Abb. 1).

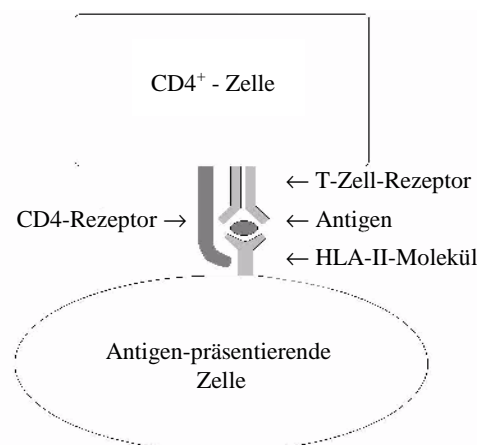


Abbildung 1. Interaktion der T-Zelle mit der Antigen-präsentierenden Zelle (vereinfacht)

Als Folge dieser Bindung kommt es zur Freisetzung T-Zell-spezifischer proinflammatorischer Zytokine, Prostaglandine, Leukotriene, Adhäsine und Wachstumsfaktoren, die eine klonale Proliferation spezifischer B-Zellen mit Antikörperbildung (einschließlich Rheumafaktoren und Immunkomplexen), die gezielte Migration von Entzündungszellen ins Gelenkkompartiment, Proliferation monozytärer Zellen und Mesenchymaktivierung mit Aktivierung der Endothelzellen, Fibroblasten, Aktivierung von Osteoklasten bewirken. Die ortsständigen Zellen setzen durch die

Aktivierung ihrerseits Zytokine und Enzyme frei, wodurch es zur lokalen Entzündungsreaktion und Gewebsdestruktion kommt.

Resultat der Aktivierung immunkompetenter synovialständiger Zellen ist die Initiierung der autoimmunen Entzündungskaskade. Die gebildeten proinflammatorischen Zytokine (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-17 und IL-18, TNF- α und - β), die bei der RA eine zentrale Rolle spielen, wirken augmentierend durch Einbeziehung benachbarter Zellen in den Entzündungsprozess und als Initiatoren der Effektorstrecke (Induktion von Proteasen, Kollagenasen).

Aus dem Blut und Knochenmark durch Chemotaktine (IL-8, MIP) rekrutierte Monozyten und Leukozyten wandern in die Synovia ein. Dabei dringen die Zellen über Adhäsion an verschiedene Adhäsine der Endothelzellen (I-CAM, V-CAM, ELAM, LFA etc.) und aktive Migration aus den Kapillaren aus.

Als histologisches Korrelat zeigt sich dadurch in der Frühphase eine Vaskulitis der Synovialis und durch die Entzündungszellen bilden sich lympho-plasmazelluläre Infiltrate mit vorherrschender CD4⁺-Population in der Synovialis, was die Synovialis zu einem lymphoiden Gewebe werden lässt. Es kommt zur Proliferation der Typ-B- (fibroblastenähnlichen) und besonders der Typ-A- (makrophagenähnlichen) Synoviozyten mit Ausbildung einer mehrlagigen synovialen Deckschicht. Das Stroma ist reich an Histiozyten (ortsständige Makrophagen), welche MHC-II-positiv sind. Es entsteht eine chronisch-hyperplastische Synovialitis mit Ödembildung, aus der sich nach Kapillarproliferation im weiteren Verlauf der Pannus entwickelt. Die Entzündung bleibt nicht auf die Synovialis beschränkt, sondern es werden umgebende Strukturen wie Bursen, Sehnen und Muskulatur mit einbezogen (Geiler 1996).

Wachstumsfaktoren (CSF, GF, PDGF) sind für die Ausbildung des infiltrativen Pannusgewebes bedeutsam. Dieses für die RA charakteristische metabolisch hochaktive Pannusgewebe wächst aggressiv mit einigen Eigenschaften von Tumorgewebe (Zelltransformation, Invasivität, Neoangiogenese, z.T. fehlende Kontaktinhibition) gegen den Knorpel und Knochen durch Auflösung der Grundsubstanzen mithilfe lysosomaler Enzyme (Metalloproteinasen wie Stromelysine, Kollagenasen) aus Granulozyten und Makrophagen penetrierend voran, was sich radiologisch als typische Läsionen wie Usuren und Erosionen zeigt.

Die im entzündlichen Synovialgewebe gebildeten Zytokine sind auch für eine Vielzahl systemischer Reaktionen verantwortlich, z.B. hepatische Produktion von Akute-Phase-Proteinen (Il 6, CrP), Fieber, Gewichtsverlust.

Die CD4⁺ T-Helfer-Lymphozyten lassen sich auf Grund ihres spezifischen Zytokinmusters in zwei funktionell verschiedene Typen unterteilen: TH1- und TH2-Zellen. TH1-Zellen spielen eine besondere Rolle bei der Abwehr viraler Infektionen und Infektionen mit intrazellulären Erregern aber auch bei Zell-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen mit überwiegender Produktion von IFN- γ und IL-2. TH2-Zellen produzieren vor allem Interleukin 4, aber auch IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13. Sie stimulieren B-Zellen zur Produktion von Immunglobulinen (humorale Abwehr) einschließlich IgE (atopische Reaktionen). Zahlreiche Befunde sprechen dafür, dass bei der rheumatoiden Arthritis in der entzündeten Synovia ein TH1-Muster vorliegt. Durch die TH1-Zell-Aktivität werden Makrophagen in der Gelenkflüssigkeit zur Produktion von Zytokinen wie IL1 und TNF- α angeregt, welche eine zentrale Rolle bei der RA spielen. Zur Differenzierung einer TH-Zelle in Richtung TH2 ist IL-4 notwendig (NK-Zellen/Mastzellen), wohingegen für eine TH1-Differenzierung IL-12 und IFN- γ benötigt werden. TH1- und TH2-Zellen hemmen sich gegenseitig, und so kann eine TH2-Zell-Aktivität die IL1- und TNF- α -Produktion durch Makrophagen (TH1-Zell-Aktivität) hemmen. In-vitro-Experimente konnten zeigen, dass die von TH1-Zellen sezernierten Zytokine zu Gelenkzerstörung führen, während IL4 aus TH2-Zellen die Zerstörung von Gelenkknorpel aufhalten kann. Atopische Erkrankungen beispielsweise sind mit einer erhöhten TH2-Zell-Aktivität verbunden. In diesem Konzept der Imbalance zwischen TH1- und TH2-Aktivität scheinen sich atopische Erkrankungen und RA zu antagonisieren. Eine inverse Korrelation allergischer Manifestationen und Inzidenz bzw. Schwere der RA konnten gezeigt werden (Hartung et al., 2003, Olsson et al., 2003).

Die Tatsache, dass es weltweit in den verschiedenen Bevölkerungen keine wesentlichen geographischen und jahreszeitlichen Schwankungen der Prävalenz gibt, spricht gegen ein einziges Agens als auslösendes Antigen (Bernard und Villiger 2001). Ebenfalls gelang in seroepidemiologische Studien nicht der Nachweises von Erregern oder deren Gensequenzen (Smith und Haynes 2002, Bernard und Villiger 2001). Interessanterweise scheint eine Infektion mit *Helicobacter pylori* einen Einfluss auf die Erkrankungsschwere zu besitzen, da es nach Eradikation zu einer signifikanten

Verbesserung des Verlaufes der RA kommt, wie in neueren Studien gezeigt wurde (Zentilin et al., 2002, Zentilin et al., 2000). Es gibt Hypothesen, die von APC-MHC-II-Präsentation von körpereigenen Antigenen ausgehen, d.h. dass die HLA-Epitope körpereigene Auto-Antigene binden könnten, welche dann wie körperfremde Antigene wirken oder dass die HLA-Epitope selbst als Antigen wirken. Andere Hypothesen gehen vom molekularen Mimikry aus: das Hitzeschockprotein dnaJ von *Escherichia coli* und das Protein gp 110 von EBV enthalten eine der vom Shared Epitope kodierten (s.u.) identische Aminosäuresequenz (Flasnoecker 1999); Haemolysine von *Proteus mirabilis* und *Serratia* eine ähnliche Sequenz (Ebringer und Wilson 2000), Antikörper gegen *Proteus mirabilis* kommen bei RA-Patienten häufiger vor (Ebringer und Wilson 2000). Andere Autoren postulieren einen viralen Infekt mit lokaler Freisetzung von IFN- γ , welches zur Immunstimulation führt (Bernard und Villiger 2001).

Diesen Theorien folgend, müsste durch die klonale Selektion der T-Zelle eine hohe Konzentration von einer T-Zell-Population mit identischem T-Zell-Rezeptor nachweisbar sein. Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen nach einem eng limitierten T-Zell-Repertoire blieben allerdings widersprüchlich (Hein et al., 1999). Es finden sich meist polyklonale aktivierte T-Zellen (Geiler 1996). Andere Studien konnten eine klonale T-Zell-Expansion zeigen (Weyand et al., 1992, Jenkins et al., 1993). Weiterhin ist der Aktivierungsgrad der T-Zellen relativ niedrig, was gegen eine direkte Aktivierung der T-Zellen durch antigen-präsentierende Zellen spricht. Mögliche Ursachen dafür könnten jedoch hemmende Effekte von oxydativen Stress und TGF- β sein (Hein et al., 1999). Für oben genannte Theorien spricht wiederum der lokale Nachweis von Zytokinen der T-Zellen in hoher Konzentration und die lokale Produktion von Antikörpern gegen Kollagen II durch aktivierte B-Zellen (Hein et al., 1999).

Eine weitere Theorie geht von einer gestörten Apoptose der Synovialfibroblasten der hyperplastischen Deckschicht der Synovialis mit verstärkter Onkogenbildung (c-myc, PCNA) aus (Hein et al., 1999). Für die Transformation könnten retrovirale oder Einflüsse durch Zytokine ursächlich sein. Bei einer Immunantwort ist Apoptose wichtig zur Limitierung aktivierter Zellen und deren Zytokinproduktion (Smith und Haynes 2002).

Weiterhin spielen in der Pathogenese auch hormonelle Faktoren eine Rolle, was durch die Häufung beim weiblichen Geschlecht deutlich wird. In der Schwangerschaft kommt es oft zu einer Abnahme oder Remission der Arthritis (Bernard und Villiger 2001).

Auch Antikonzeptiva scheinen einen günstigen Effekt zu haben (Flasnoecker 1999, Spector 1992). Glukokortikoide führen zu einer Abnahme der Zytokinspiegel (Hein et al., 1999) und hemmen die Zyklooxygenase und wirken damit antiphlogistisch und immunsuppressiv. In verschiedenen Untersuchungen wurde eine Störung der Regulation auf Glukokortikoidebene mit Glukokortikoidresistenz bei RA beobachtet (Hein et al., 1999). Auch ein Androgenmangel wirkt permissiv auf die RA. Bei Patienten mit RA wurde in 30% ein Defizit an immunmodulatorischem Vitamin D nachgewiesen aufgrund der Downregulierung der 1-alpha-Hydroxylase durch TNF (Hein et al., 1999).

2. 4. Klinik

Der Beginn der Erkrankung kann akut oder schleichend sein. Das Frühstadium geht häufig mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Krankheitsgefühl, Schwäche, Müdigkeit und Fatigue, Inappetenz und Gewichtsverlust sowie subfebrilen Temperaturen einher. Diese Prodromalerscheinungen können zusammen mit vagen muskuloskelettalen Beschwerden über Monate persistieren und damit die Diagnose verzögern. Die typischen Gelenkbeschwerden entstehen graduell als Folge der Synovitis mit der typischen Manifestation als symmetrische Polyarthrit der Hände und Füße. Seltener ist ein Beginn als Monarthrit, wobei auch große Gelenke wie Kniegelenk, Schulter- oder Hüftgelenk betroffen sein können und dann die Differentialdiagnose (seronegative Spondylarthropathien) erschwert wird. Der akute monoarthritische Beginn kommt öfter bei Alters-RA mit Beginn nach dem sechzigsten Lebensjahr vor. In ca. 10 % beginnt die Rheumatoide Arthritis als akute, sehr schmerzhaft Polyarthrit, oft begleitet von systemischen Krankheitszeichen wie Fieber und z.B. Splenomegalie. Die später häufige und typische, diagnostisch wegweisende Symmetrie der Polyarthrit der peripheren kleinen Gelenke ist also initial nicht immer anzutreffen und die sehr unterschiedliche Ausprägung des Schweregrades der Arthritis mit den vielen möglichen systemischen Erscheinungsformen bedingen eine starke klinische Heterogenität der Rheumatoiden Arthritis.

An den Händen sind am häufigsten die PIP- und MCP-Gelenken betroffen. Ein Befall der DIP-Gelenke spricht gegen eine RA, ist selten aber auch möglich. Typisch ist eine symmetrische, weiche, teigige und spindelförmige Schwellung der Gelenke. An den Füßen sind analog die MTP- und PIP-Gelenke der Zehen betroffen. Dort werden im

weiteren Verlauf oft die Metatarsaleköpfchen geschädigt werden. Wie an den Händen die Handgelenke mit betroffen sind, so sind auch an den Füßen das talonaviculare und subtalare (seltener tibiotalar) Gelenk des Rückfußes oft mit einbezogen. Ebenfalls charakteristisch ist eine Schwellung im Bereich des Processus styloideus der Hände durch die Synovitis.

Am Ellenbogengelenk manifestiert sich die RA durch ein Extensionsdefizit als Frühzeichen oder schmerzhaftes Pro-/Supinationsbewegungen. Ebenfalls ist ein Kniegelenksbefall bei der RA häufig, nicht selten einhergehend mit Verlust der Streckfähigkeit. Das Schultergelenk wird meist erst in Spätstadien befallen, eher ist das Acromioclaviculargelenk betroffen und kann Ursache für Schulterschmerzen sein. Gelegentlich tritt ein Befall der Hüftgelenke auf, jedoch fast nie einer der Gelenke der LWS oder BWS. Dagegen häufiger mit einbezogen ist das Kiefergelenk mit Kaubeschwerden oder unvollständiger Mundöffnung. An der Wirbelsäule ist der HWS-Bereich eine Prädilektionsstelle der RA, typisch ist ein Befall im atlanto-axialen Gelenkbereich mit der Gefahr einer Subluxation und Rückenmarkskompression.

Klinisches Kennzeichen der Arthritis ist bei allen Gelenken eine Morgensteifigkeit von mindestens 1 Stunde Dauer mit Besserung im Verlaufe des Vormittages. Anfänglich bestehen manchmal nur diskrete Gelenkschmerzen, Druckschmerz der Gelenkkapsel, später kommt es zur Schwellung der periartikulären Weichteilstrukturen, Synovitis und Gelenkserguss mit Überwärmung der Gelenke, jedoch nicht zur Rötung. Dann klagen die Patienten über Bewegungs-, Ruhe- und Dauerschmerzen. Mit betroffen sind meistens Weichteilstrukturen in Form von Tenosynovitiden sowohl der Flexoren- wie auch der Extensorenmuskulatur. Im Bereich der Sehnen führt die Synovitis zu Schwellungen und Bewegungseinschränkung und zu Hygromen. Durch die Tenosynovitis entsteht das Symptom des schnellenden Fingers und Krepitation. Bei allen Gelenken können die zugehörigen Schleimbeutel als Bursitiden klinisch in Erscheinung treten. Am Kniegelenk kann es durch Ergussbildung zu einer Baker-Zyste kommen.

Im weiteren Verlauf der RA kommt es durch das aggressive Pannusgewebe zur progredienten Destruktion des Knorpels und subchondralen Knochens wie auch der umgebenden Weichteilstrukturen, Sehnen und Bändern und damit zur Gelenkzerstörung, so dass das Spätstadium durch Mutilationen mit totalem Funktionsverlust der betroffenen Gelenke gekennzeichnet ist. Es kommt zu

Subluxationen, an den Händen z.B. zur volaren und ulnaren Deviation der Finger, Schwanenhals- oder Knopflochdeformität. Rupturen der Sehnen sind häufig. Bei den Flexorsehnen kommt es zum Verlust der aktiven Flexion und durch die Synovitis dieser Sehnen kann es zur Nervenkompression mit Karpaltunnelsyndrom kommen. Durch entzündliche Veränderungen im Bereich des Processus styloideus und der umgebenden Ligamente entsteht das Caput-ulnae-Syndrom (dorsale Subluxation des Ulnaköpfchens). Verschiedene andere Dislokationen im Karpalbereich führen zu teilweise grotesken Fehlstellungen. An den Füßen kann es zu Eversion des Rückfußes, plantare Subluxation, Hallux valgus, Hammerzehen und Spreizfuß kommen. Das Endstadium ist die knöcherne Ankylose der betroffenen Gelenke mit totalem Funktionsverlust und resultierender Behinderung und Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens. Sekundäre Folgen der Gelenkzerstörung mit Bewegungseinschränkung sind Muskelatrophien (an Händen häufig die M. interossei) und Inaktivitätsosteoporose, wobei beides nicht nur Folgen der Inaktivität, sondern auch des Entzündungsprozesses selbst sind.

Ein weiteres typisches Merkmal der RA sind die Rheumaknoten in 20 – 30 % der Fälle. Dabei handelt es sich histologisch um fibrinoide Nekroseherde, welche als derbe, indolente subkutane, häufig am Periost fixierte Knoten imponieren. In der Umgebung des Ellenbogengelenkes und streckseitig am Unterarm finden sich häufig Rheumaknoten. Sie kommen über druckexponierten Stellen, so auch am Handrücken, über dem Os sacrum oder über der Achillessehne vor, im fortgeschrittenen Stadium u. U. auch in inneren Organen (z.B. Lunge, Perikard).

Neben den Rheumaknoten gibt es, allerdings deutlich seltener, weitere extraartikuläre Erkrankungsmanifestationen. Durch Vaskulitiden kann nahezu jedes Organsystem betroffen werden mit unterschiedlichsten klinischen Symptomen, z. B. Polyneuropathien durch Nervenschädigungen, kutane Ulzerationen oder Störungen viszeraler Organe, sehr selten ist ein renaler Befall. Diese systemische Manifestation tritt besonders bei RA-Patienten nach langjährigem Verlauf mit hochtitrigen Rheumafaktoren auf. Das Vollbild der systemischen Erscheinung ist das seltene Felty-Syndrom, wo es zusätzlich bei hohen Entzündungsparametern zu Hepato-Splenomegalie, Autoimmunneutro- oder Leukopenie und Hautulzera kommt. Dabei kann eine Arthritis auch fehlen. HLA-DR4 ist in diesen Fällen in 93% positiv (Flasnoecker 1999). Pleuropulmonale Manifestationen (häufiger bei Männern) können eine interstitielle Fibrose, Alveolitis,

intrapulmonale Rundherde oder eine Pleuritis mit Ergussbildung, am Herz eine Perikarditis sein. Bei weniger als 1% der Fälle sind Augenbeteiligung z.B. in Form einer Episkleritis durch die Vaskulitis vorhanden, jedoch bis 20% der Patienten haben eine Keratokonjunktivitis sicca (Sjögren-Syndrom) (Flasnoecker 1999). Beteiligung viszeraler Organe kann auch die Folge einer sekundären Amyloidose sein.

Weitere Sonderformen sind das Still-Syndrom bei jüngeren Erwachsenen (Oligoarthritis/Polyarthritis mit Fieberschüben, Exanthem, Pharyngitis, Hepato-Splenomegalie, Lymphadenopathie und massiv erhöhten Entzündungswerten, RF negativ), Formen der juvenilen chronischen Arthritis und das Kaplan-Syndrom (RA und Silikose).

2. 5. Verlauf

In mehr als 60% ist der Beginn schleichend mit Müdigkeit, allgemeiner Schwäche und leichten muskuloskelettalen Beschwerden, bevor die Manifestation einer Synovitis klinisch erkennbar wird. Die Prodromi können sich über Monate erstrecken und die Diagnose verschleiern. In ca. 10% der Fälle kommt es zu einem akuten Beginn mit rascher Entwicklung einer Polyarthritis, oft begleitet von systemischen Krankheitszeichen wie Fieber, Lymphadeno- und Splenomegalie. Bei ca. 30% der Patienten können initial nur eines oder wenige Gelenke betroffen sein, auch asymmetrisch. Die chronische schleichende Entzündung wird meist von einzelnen Schüben abgelöst. Das klinische Spektrum des Verlaufes reicht von milder nichterosiver bis rasch progressiver Gelenkaffektion. Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Tatsache, dass eine Untergruppe der Patienten (ca. 10-15%) bereits von Beginn an einen destruktiven Verlauf mit rascher Progredienz der Gelenkzerstörung und schlechter Prognose entwickelt, wobei die Gelenkzerstörung in den ersten 1-2 Jahren der Erkrankung am schnellsten fortschreitet (umgekehrte Exponentialkurve) (Christopher 2002, Hochberg 1999, Plant et al., 2001). Dagegen nimmt ein anderer kleiner Teil einen nicht destruktiven, milderen Verlauf ein. Ca. 20% aller RA-Patienten entwickeln keinen erosiven Verlauf (Listing et al., 2000). Allerdings nimmt der Großteil (60-90%) der Patienten eine progressive Krankheitsentwicklung mit beträchtlicher Gelenkzerstörung und entsprechender funktioneller Beeinträchtigung (Van der Horst-Bruinsma et al., 1998). Diese unterschiedlichen Verläufe machen eine in der Art und Aggressivität

angepasste Therapie gleich von Anfang an notwendig. Voraussetzung dafür wäre das frühzeitige Erkennen und Einschätzen des Verlaufes und der Prognose durch geeignete Marker. Die Entzündung der Gelenke und die Pannusbildung führt zu irreversiblen Schäden an Knorpel und Knochen, falls sie nicht durch adäquate medikamentöse Therapie unterbrochen wird. Eine versäumte rechtzeitige aggressive Therapie und Unterbehandlung führt zu Deformität der Gelenke und Behinderung (Smith und Haynes 2002).

Aufgrund der hohen Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis und des invalidisierenden Verlaufes sind die sozioökonomischen Folgen beträchtlich, zumal der Beginn der Erkrankung meist mitten im arbeitsfähigen Alter liegt. Ca. 25% der Patienten sind 6 Jahre nach Erkrankungsbeginn arbeitsunfähig (Williamson und McColl 2001). Die Lebenserwartung bei der Rheumatoiden Arthritis ist statistisch gesehen im Mittel um 5 – 7 Jahre vermindert (Pincus et al., 1994, Bernard Villiger 2001). In Untersuchungen von Wolfe et al., 1994 wurde gezeigt, dass das bereinigte Sterberisiko um das 2-3fache erhöht ist. Ursächlich dafür sind die Prädisposition gegenüber Infekten (Pneumonien) und kardiovaskulären Risiken durch die erhöhte Immobilität, die Entzündungsprozesse mit Organschädigungen (z.B. Herzinsuffizienz etc.) sowie Medikamentennebenwirkungen (gastrointestinale Ulzera durch NSAR, Osteoporose durch Steroide).

2. 6. Diagnostik

2. 6. 1. Klinische Diagnostik

Die Diagnose der RA ist die Summe klinischer, labortechnischer und bildgebender Verfahren. Wie bereits oben dargestellt, ist das klinische Bild sehr heterogen, so dass gerade in Frühstadien die Diagnose schwierig, teilweise nicht zweifelsfrei möglich ist, gerade weil manchmal der Beginn atypisch und z.B. monoartikulär ist. Zur Verbesserung der diagnostischen Sicherheit wurden 1987 von der American Rheumatism Association (ARA), heute American College of Rheumatology (ACR), Kriterien aufgestellt, die ACR-Kriterien (Arnett et al., 1988), anhand welcher auch die Diagnosestellung bei unseren Patienten erfolgte (Tab. 1).

Tab. 1 ACR-Kriterien

1.	Morgensteifigkeit	Dauer mindestens 1 Stunde
2.	Arthritis von 3 oder mehr Gelenkbereichen	An mindestens 3 Gelenkbereichen Weichteilschwellung oder Erguss. Mögliche Bereiche (total 14 bds.) sind: MCP, PIP, Handwurzel-, Ellenbogengelenk, MTP, Fußwurzel-, Kniegelenk
3.	Arthritis an Gelenken der Hand	Schwellung an mindestens 1 der 3 Bereiche der Hand: MCP, PIP, Karpus
4.	Symmetrische Arthritis	Gleichzeitiger Befall derselben Gelenkbereiche an beiden Körperseiten
5.	Rheumaknoten	Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen oder Extensorenflächen oder juxtaartikulär
6.	Rheumafaktornachweis	Nachweis des IgM-RF in hoher Konzentration
7.	Radiologische Veränderungen	Für die RA charakteristische Veränderungen an typischen Lokalisationen auf p.a. Aufnahmen der Hand: gelenknahe Osteoporose, Gelenkspaltverschmälerung, Verlust der Grenzlamelle, Usuren, Erosionen, Destruktionen

Die Diagnose RA kann gestellt werden, wenn vier von den sieben Kriterien erfüllt sind. Kriterium 1 wird anamnestisch gewonnen, Kriterien 2 – 5 durch klinische Untersuchung, Kriterium 6 serologisch und 7 radiologisch.

Einige weitere klinische Befunde bekommen zunehmend aus prognostischer Sicht Bedeutung wie Größe und Körpergewicht bzw. abgeleitet der BMI, Geschlecht, Alter, ethnische Gruppenzugehörigkeit (s.u.).

2. 6. 2. Labordiagnostik

Die wichtigste Bedeutung der Laboruntersuchungen liegt in der Feststellung der Aktivität der Erkrankung anhand der Entzündungsparameter und damit direkt des Therapieerfolges oder Verlaufes. Die Aktivität der RA variiert im Verlauf erheblich zwischen Remissionsphasen mit geringer Aktivität, und hochentzündlichen Schüben. Entsprechend des Aktivitätsgrades kommt es zur Beschleunigung der BSG und Erhöhung der Akute-Phase-Proteine wie des CRP, letzteres ist unabhängig von der

begleitenden Anämie und zeichnet sich aufgrund einer kürzeren Halbwertszeit durch bessere Wiedergabe des Verlaufes aus im Vergleich zur BSG (Hein et al., 1999). Wie bei allen systemischen Entzündungen sind die α -2-Globuline in der Serum-Elektrophorese erhöht, das Serum-Eisen erniedrigt.

Die Bestimmung des RF unterstützt die Diagnosestellung auch nach den ACR-Kriterien. Wie bereits erwähnt, sind nur 70 - 80% der RA „seropositiv“, was ein Hinweis auf die Uneinheitlichkeit des klinischen Krankheitsbildes RA sein könnte (Geiler 1996). Der Rheumafaktor ist ein Autoantikörper vom Typ IgM, IgA oder IgG, welcher sich gegen die Fc-Region von IgG-Antikörpern richtet. Er ist nicht spezifisch für die RA, da er (in niedrigeren Konzentrationen) auch bei anderen Erkrankungen (z.B. virale oder chronisch-entzündliche oder lymphoproliferative Erkrankungen, Gammopathien) oder bei bis zu 5% bei Gesunden auftritt. Seropositivität ist mit destruktiveren Verläufen assoziiert (s.u.). Der Anti-Antikörper bildet Immunkomplexe, welche sich wiederum in der Synovialis ablagern und u.a. durch Complementaktivierung die Entzündung perpetuieren oder für systemische Manifestationen an anderen Organen (z.B. über Vaskulitis) verantwortlich sind. Die Titerhöhe korreliert nicht sehr gut mit der Aktivität der RA. Die anderen IgA- bzw. IgG-Rheumafaktoren scheinen keinen zusätzlichen diagnostischen Wert zu haben (Hein et al., 1999). Die Spezifität wird mit 89% und Sensitivität mit 72% angegeben (Bas et al., 2000).

Viele weitere serologische Marker wurden zur Diagnose- und Prognosestratifizierung untersucht, wie zum Beispiel Antikörper gegen epidermales Fillagrin (Anti-Keratin- und Anti-Perinukleärer Faktor), welche aufgrund des sehr frühzeitigen Vorhandenseins im Krankheitsverlauf gut für die Diagnostik geeignet wären. Diese Antikörper gegen zyklisches zitruelliniertes Peptid (anti-CCP) wurden als sehr spezifisch für die RA charakterisiert (96-100% Spezifität), kommen jedoch nur bei 60-75% (Sensitivität) vor (Kroot et al., 2000, Bas et al., 2000, Bas et al., 2002). Obwohl die prädiktive Bedeutung noch gering ist, sind sie ein neuer wichtiger Marker für die Diagnose (besonders bei seronegativen Patienten oder welche, die nicht die ACR-Kriterien erfüllen) in Frühstadien (Kroot et al., 2000, Bas et al., 2000, Bas et al., 2002).

Möglicherweise korreliert die entzündliche Aktivität nicht direkt mit der Erosion und Destruktion der Gelenke (Kirwan 1997), daher sind in neuerer Zeit besonders Marker des aktuellen Knorpel- und Knochenabbaus bedeutsam geworden, da dieser letzten Endes die Functio laesa des Patienten bestimmt. Leider gibt es aber gerade hier eine

Vielzahl von Problemen, da Metabolismus und Elimination der Grundsubstanzen sehr komplex und von verschiedenen Einflüssen abhängig sind wie Nierenfunktion, Therapie, individuelle Heterogenität, Zufuhr ähnlicher Substanzen durch die Nahrung, Freisetzung der Fragmente bei anderen Entzündungen und degenerativen Gelenkprozessen sowie Herkunft bzw. Vorkommen aus anderen Geweben (z.B. Kollagen-Crosslinks) (Calvo et al., 1996, Hein 1997). Es gibt formative Marker wie z.B. das Knochenisoenzym der alkalischen Phosphatase, Osteocalcin, C-terminales Peptid des Kollagen I und sehr viele verschiedene degradative Marker, z.B. Desoxypyridinolin, Pyridinolin, bone sialoprotein, ICTP, COMP (cartilage oligomeric matrix protein), wobei letzteres eine gewisse prognostische Bedeutung zu haben scheint (Neidhard et al., 1997). Die Crosslinks sind unspezifischer aufgrund des Vorkommens in noch anderen Geweben. Am aussagekräftigsten ist die Bestimmung mehrerer dieser Marker, wobei sich bestimmte krankheitstypische Muster ergeben, die wiederum bei der RA individuelle und therapeutisch beeinflusste variierende Muster aufzeigen können (Hein et al., 1999).

Der Expressionsgrad aus Synovialgewebe gewonnener mRNA verschiedener Matrix-Metalloproteinasen (Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine etc.), welche am Metabolismus des extrazellulären Knorpel- und Knochenmatrixgewebes, aber auch anderer Körpergewebe (Wundheilung, Gewebswachstum, Tumoren), beteiligt sind, korreliert mit der entzündlichen Aktivität und der Schwere des Verlaufs der RA (Freudiger 1999). Welcher Stellenwert ihnen in der zukünftigen Diagnostik und Prognosebeurteilung zukommt, muss noch in weiteren Untersuchungen evaluiert werden.

Die Bestimmung verschiedener Zytokin- und Zytokinrezeptor-Spiegel im Serum scheinen keinen zusätzlichen diagnostischen Vorteil zu bringen (Hein et al., 1999), es wurde jedoch eine Korrelation mit der Prognose und des Abfalls des Il-6 unter der Therapie gefunden (Staub et al., 1997).

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung anderer Autoimmunerkrankungen ist die Bestimmung weiterer Autoantikörper und Antigene wie z.B. ANA (30% niedrigtitrig positiv bei RA), anti-dsDNA (bei RA negativ), anti-Ro etc. notwendig.

2. 6. 3. Bildgebende Diagnostik

Röntgenaufnahmen von Händen, Vorfüßen, HWS (Funktionsaufnahmen zur Beurteilung der atlantodentalen Synostose) und allen beschwerdetragenden Skelettabschnitten werden initial sowie wiederkehrend im Verlauf durchgeführt, um das Ausmaß der Destruktion zu erfassen und therapeutische Konsequenzen ableiten zu können. Die usurierend-arthritischen Veränderungen an Händen und Vorfüßen werden unter Nutzung verschiedener Scores (Sharp-Score (Sharp et al., 1985, 1991, Zentilin 2002) modifizierter Sharp-van der Heijde-Score (van der Heijde et al., 1999), Larsen-Score und Modifizierungen des Larsen-Score (Larsen et al., 1977, 1984, 1987) schwereklassifiziert. Am gebräuchlichsten ist die Beschreibung des Destruktionsausmaßes nach Larsen. Von Larsen wurde 1977 der Larsen-Score mit Standardradiographien als Vergleichsvorlagen mit einer Einteilung in 5 Schweregrade entwickelt. Der Larsen-Score wird allgemein zur Progredienzbeurteilung in klinischen Studien verwendet.

Die Folgen des destruktiven Pannusgewebes sind in den Röntgenaufnahmen als indirekte (Gelenkspaltverschmälerung, Weichteilschwellung) sowie direkte Zeichen durch Knochenzerstörung (Erosionen, Usuren, Schwund der Grenzlamelle) zu erkennen. Sie treten initial eher lateral an der Knochen-Knorpel-Grenze der Gelenke auf (im Gegensatz zur Arthrose), und haben eine krankheitsspezifische Lokalisation. Aufgrund dieser für die RA sehr charakteristischen Zeichen und Lokalisationen haben die Röntgenbilder der Hände und Füße eine hohe Spezifität (bis 90%, (Hein et al., 1999)), da aber in Frühstadien radiologisch oft noch keine oder nur unspezifische Veränderungen (gelenknahe Osteoporose) zu sehen sind, ist die Sensitivität geringer. Die radiologischen Veränderungen zeigen besonders deutlich die Progredienz der Erkrankung anhand der Gelenkdestruktionen und sind deshalb zur Stadien- und Schweregradeinteilung besonders geeignet.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erfasst besonders periartikuläre Weichteil- und Knorpelveränderungen und dient der Beurteilung der Sehnen und Bänder und synovialen Hyperplasie, auch in Frühstadien. Gut geeignet ist sie auch zur Beurteilung der atlanto-dentalen Destruktion.

Mit der Arthrosonographie sind ebenfalls die Weichteilverhältnisse besser zu beurteilen. Es können Ergussbildungen, Synovitis, Bursitiden und am Knie die Baker-Zyste sowie

Veränderungen an Sehnen und Muskeln unterschieden werden. Sie gewinnt zusammen mit der MRT zunehmend an Bedeutung bei der Diagnosestellung in Frühstadien aufgrund des veränderten Therapiekonzepts (s.u.), da Erosionen konventionell-radiologisch erst spät zur Darstellung kommen.

Die Computertomographie kommt bei großen Gelenken (Knie-, Schultergelenk) und im atlanto-axialen Bereich zur Anwendung und ist etwas sensitiver als konventionelle Röntgenaufnahmen (Hein et al., 1999), jedoch aufgrund der Strahlenbelastung nur selten indiziert.

In Spezialfällen können mittels Szintigraphie am sensitivsten entzündlich betroffene Gelenke detektiert werden. Als invasive Methode sei noch die Arthroskopie an großen Gelenken für diagnostische (Histologie) und therapeutische Zwecke (Synovektomie) erwähnt.

2. 7. Therapeutische Strategien

Die medikamentöse Therapie wird einerseits als symptomatische Behandlung der Gelenk- und Allgemeinsymptome und der Schmerzen, zur Verhinderung oder Verzögerung der Gelenk- und Organschäden und des damit verbundenen Funktionsverlustes eingesetzt. Zur symptomatischen Behandlung werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) inklusive neuerer COX-2-Inhibitoren, andere Analgetika und Glukokortikoide verwendet. Durch intraartikuläre Applikation von Kortikosteroiden wird der Entzündungsprozess lokal am Gelenk unter Minimierung systemischer Nebenwirkungen gehemmt.

Die generell langwirksamen Basistherapeutika, oder auch disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) genannt, Methotrexat, Azathioprin, Ciclosporin, Sulfasalazin, D-Penicillamin, Hydroxychloroquin und Gold, können die Progredienz der Erkrankung und Gelenkdestruktion verzögern und in einigen Fällen auch klinische Remissionen erreichen. Sie werden zur Verbesserung der Wirksamkeit bei schwereren Verläufen häufig in Kombinationen eingesetzt. Der Wirkmechanismus ist sehr unterschiedlich und setzt an verschiedenen Stellen der Entzündungskaskade an. In letzter Zeit sind einige, spezifisch im Entzündungsprozess angreifende Substanzen, hinzugekommen, z. B. die TNF- α -Blocker Etanercept (löslicher TNF-Rezeptor) und Infliximab (Anti-TNF-Antikörper), Adalimumab (Anti-TNF-Antikörper) oder Kineret

(IL1-Blocker) mit hoher und schneller Wirksamkeit. Das seit 1999 erhältliche Leflunomid wirkt über Hemmung der de-novo-Synthese von DNA. Der Stellenwert des Antibiotikums Minocyclin, das wahrscheinlich über Metalloproteinasen und Il-10 wirkt, ist noch unklar (Forster 2001). Eine kausale Therapie der RA ist aufgrund der unbekannten Ätiologie bzw. des auslösenden Agens bisher nicht möglich.

Ein weiteres bedeutendes Therapieelement ist die Physiotherapie und Ergotherapie, die nicht nur der Schmerzlinderung sondern vor allem auch der Funktionserhaltung und Verbesserung der krankheitsbedingten Einschränkungen, Erhalt der Selbständigkeit und sozialen Aktivität dienen. Wichtig ist ein gutes interdisziplinäres Konzept mit Patientenschulung, gegebenenfalls unter Einschluss einer psychosozialen Betreuung.

Als operative Maßnahme dient eine Synovektomie im frühen Krankheitsstadium der Verzögerung der Gelenk- und Weichteilzerstörung und wird oft kombiniert mit einer Radiosynoviorthese. In Spätstadien sind Arthroplastiken, Sehnennähte und andere rekonstruktive Verfahren vordergründig; oft bleiben als ultima ratio nur eine Arthrodesse oder ein Gelenkersatz.

Die Behandlung beruhte bisher auf einem graduierten Einsatz der Medikamente angefangen mit NSAR, physikalischer Therapie, im Schub und als Dauermedikation Steroide und erst später wurden bei Notwendigkeit zusätzlich wirksamere Medikamente wie Basistherapeutika mit z.T. schweren Nebenwirkungen ergänzt. Es wurde die Therapie pyramidenförmig ausgebaut, beginnend mit schwächer wirksamen Medikamenten und schrittweiser Ergänzung durch stärker wirksamere (DMARD) und Mehrfachkombinationen. In vielen neueren Studien wurde gezeigt, dass die Gelenkdestruktionen im ersten und zweiten Jahr nach Erkrankungsbeginn am stärksten zunehmen (Christopher 2002, Hrycaj und Muller 1993, Wick 2002). Die entzündungsbedingten Gelenkschäden sind weitestgehend irreversibel. Man hat erkannt, dass bei Verlaufsformen der RA mit rasch progredienter Gelenkzerstörung besonders in Frühstadien eine suffiziente und aggressive Therapie eingeleitet werden muss, um bessere Langzeitergebnisse mit weniger funktioneller Beeinträchtigung zu erzielen (Lard et al., 2002). Je früher mit der Basistherapie begonnen wird, desto besser ist die Prognose und das funktionelle Outcome (American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines Update 2002, Kremer 1995). Möglicherweise existiert nur ein kurzes Zeitfenster zu Beginn der Erkrankung, in dem Gelenkveränderungen reversibel sind (Cornelia et al., 1992). In Studien konnte gezeigt

werden, dass die DMARD-Kombinationstherapie bei früher RA die radiologische Progression effektiv verzögern kann (Möttönen 1999). Patienten mit einer schlechten Prognose sollten von Beginn an aggressiv mit DMARDs bzw. einer Kombination behandelt werden (Hochberg 1999, Boers et al., 1997, Nepom et al., 1996), um den Krankheitsprogress mit Funktionsbeeinträchtigung und reduzierter Lebenserwartung zu limitieren.

Dies bedarf jedoch einer raschen Diagnosestellung und einer präzisen Bestimmung der Prognose, was klinisch aber gerade in Frühstadien sehr schwierig ist. Auch bereitet die Diagnostik in Frühstadien, wo sich häufig noch nicht die typische symmetrische Arthritis zeigt, Schwierigkeiten und die ACR-Kriterien sind für die Frühdiagnose unzulänglich. Daher wurden viele serologische, klinische und genetische Marker, von denen man z.T. schon lange eine Assoziation mit der RA und der Schwere der Erkrankung wie bei den HLA-DR4-Allelen kannte, auf ihre prädiktive Bedeutung für die Schwere der RA untersucht. Gerade die HLA-Allele als genetische Marker könnten im Anfangsstadium verwendet werden, wohingegen andere serologische Marker erst durch die entzündlichen Veränderungen gebildet werden müssen (z.B. Metalloproteinasen, Crosslinks) und nicht im Initialstadium zur Verfügung stehen. In Zukunft wird die Therapie von Anfang an auf den individuellen, anhand von prognostischen Indikatoren ermittelten Verlauf angepasst werden. Heute therapiert man nach dem Prinzip der „umgekehrten“ Pyramide, wobei sich in den letzten 2 Jahren ein sogenannter „Step down“ etabliert hat. Das heißt, wenn nach initialer aggressiver Therapie kein Progress erkennbar ist, geht man mit der Behandlungsintensität abwärts ((American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines Update 2002). Man beginnt von Anfang an sofort nach Diagnosestellung mit DMARDs in ausreichender Dosierung bzw. einer Zweierkombination dieser und reduziert dann iterativ je nach individuellem klinischem Verlauf die Medikamente oder Dosierungen. Damit bekommen viele Patienten, die vielleicht eine günstige Prognose hätten, ein Overtreatment mit z.T. beträchtlichen Nebenwirkungen mit allen Problemen der Compliance als Preis für eine ausreichende Behandlung der Patienten mit schlechter Prognose, weswegen der eleganteste Ansatz eine risikoadaptierte Therapie wäre, die jedoch die Anwendung von Prognosefaktoren zu Erkrankungsbeginn erfordert.

In Zukunft wird es sehr wichtig sein, die individuelle Prognose exakt ermitteln zu können um die recht toxischen und teuren DMARDs gezielt für die Patienten

einzusetzen, die am meisten von einer frühzeitigen aggressiven Therapie profitieren (Lard et al., 2002, Nepom et al., 1996).

2. 8. Assoziation der HLA-DR4-Allele mit Rheumatoider Arthritis

Bereits vor 40 Jahren konnte man HLA-Assoziationen mit Krankheiten zeigen, zuerst mit Leukämien und anderen Autoimmunerkrankungen (z. B. Typ I-Diabetes, M. Basedow), später auch bei der RA. Allen diesen Erkrankungen gemeinsam ist der nicht aufgeklärte Mechanismus des Zusammenhanges zwischen der Präsenz eines HLA-Subtypes und der Krankheitsentstehung, die schwache Penetranz und die Assoziation mit überwiegend HLA-Klasse II.

Die Assoziation bestimmter HLA-Subtypen ist bei der RA nach gegenwärtigem Kenntnisstand der dominanteste genetische Marker für den Phänotyp RA (Reveille 1998, Marlow et al., 1997), wenngleich auch andere Modifikationen des Genoms eine Assoziation zur RA zeigen, wie beispielsweise Genpolymorphismen für den T-Zell-Rezeptor, das IL-4-Promotor-Gen (Hein et al., 1999), TNF-alpha, HSP 70 (Reveille 1998), verschiedene Komplementfaktoren, Immunglobuline, GST (Glutathion-S-Transferase) (Mattey et al., 1999) etc., allerdings war die Suche in vielen Studien nach entsprechenden Assoziationen bisher nur schwach, nicht evident oder erfolglos (Epplen 1999, Reveille 1998, Wordsworth et al., 1992). Durch Kopplungsanalysen wurden weitere Kandidatene identifiziert, Ergebnisse sind bisher kontrovers (Epplen 1999, Reveille 1998). Bislang sind die HLA-Gene die einzigen Prädispositionsfaktoren für RA, die in Studien reproduzierbar ermittelt wurden (Epplen 1999).

Der Genabschnitt MHC (major histocompatibility complex) auf dem kurzen Arm des Chromosomen 6 kodiert beim Menschen für Oberflächen-Antigene, die als HLA (human leucocyte antigen) bezeichnet werden. Anhand der Struktur werden zwei Klassen, das HLA-I und -II differenziert, die als HLA-A, -B, -C (HLA I, ubiquitär auf allen Zellen) und HLA-DR, -DP, -DQ (HLA II, auf APC und B-Lymphozyten) bezeichnet werden. Wichtig in der Pathogenese der RA sind die HLA-II-Moleküle. Bei den MHC-Klasse II handelt es sich um Zelloberflächenmoleküle, die eine essentielle Funktion bei der immunologischen Erkennung durch T-Helferzellen wahrnehmen. Kodiert werden sie durch die Gene HLA-DR, -DQ und -DP. Jedes MHC Molekül besteht aus einer a- und einer b-Kette. Im Falle des DR-Moleküls werden die beiden

Ketten von den Genen HLA-DRA und HLA-DRB1 kodiert, von denen nur DRB1 polymorph ist, d.h. nur von diesem Gen existieren in einer Population eine Vielzahl unterschiedlicher Allele. Darüber hinaus besitzt jedes Individuum zwei DRB1-Allele, von jedem Elternteil eines. Körperfremde und körpereigene Antigenstrukturen werden nach Prozessierung in APC via HLA-II T-zellulären CD4-Rezeptoren präsentiert. Nach der alten Nomenklatur wurden die einzelnen Allele durch gemischte Lymphozyten-Kulturen serologisch spezifiziert und unterteilt, z.B. der DR-Locus des HLA-II zunächst in HLA-DR1 bis -DR10, später jeweils noch weiter unterteilt (z.B. DR4: Dw4, Dw10 etc.). Die serologische Typisierung der DR-Allele führte zur Unterscheidung von 10 verschiedenen Klassen, HLA-DR1 bis -DR10. Molekulargenetische Typisierungen zeigten, dass sich diese Klassen weiter aufspalten lassen; so wurde z.B. DR2 in DR15 und DR16 geteilt.

Tab. 2 Neue und alte Nomenklatur der DRB1-Allele (DRB2-Allele, DQ, DP und HLA-I nicht aufgeführt). Die SE+ sind hervorgehoben.

Neue Nomenklatur	Alte Nomenklatur	
DRB1 0101	DR1	Dw1
DRB1 0102		Dw20
DRB1 0103		DR' BR', Dw' BON'
DRB1 1501	DR2	DRw15, Dw2
DRB1 1502		DRw15, Dw12
DRB1 1601		DRw16, Dw21
DRB1 1602		DRw16, Dw22
DRB1 0301	DR3	DRw17, Dw3
DRB1 0302		DRw18
DRB1 0401	DR4	Dw4
DRB1 0402		Dw10
DRB1 0403		Dw13, 13.1
DRB1 0404		Dw14, 14.1
DRB1 0405		Dw15
DRB1 0406		Dw'KT2'
DRB1 0407		Dw13, 13.2
DRB1 0408		Dw14, 14.2
DRB1 0409		
DRB1 0410		
DRB1 0411		
DRB1 1101	DR5	DRw11, Dw5, DRw11.1
DRB1 1102		DRw11, 11.2
DRB1 1103		DRw11, 11.3

Neue Nomenklatur	Alte Nomenklatur	
DRB1 1104	DR5	DRw11
DRB1 1201		DRw12, Dw'DB6'
DRB1 1202		DRw12, DRw12b
DRB1 1301	DR6	DRw6, DRw13, DRw18
DRB1 1302		DRw6, DRw13, DRw19
DRB1 1303		DRw6, DRw13, Dw'HAG'
DRB1 1304		DRw6, DRw13
DRB1 1305		DRw6, DRw13
DRB1 1401		DRw6, DRw14, Dw9, DRw6b
DRB1 1402		DRw6, DRw14, Dw16
DRB1 1403		DRw6, DRw14
DRB1 1404	DR7	DRw6, DRw6b.2
DRB1 1405		DRw6, DRw14
DRB1 0701		Dw17
DRB1 0702	DR8	Dw'DB1'
DRB1 0801		DRw8, DRw8.1
DRB1 0802		DRw8, DRw8.2
DRB1 0803		DRw8, DRw8.3
DRB1 0804	DR9	DRw8
DRB1 09011		Dw23
DRB1 09012		Dw23
DRB1 1001	DR10	DRw10

Innerhalb dieser Klassen lassen sich eine Vielzahl von Subtypen unterscheiden. Der HLA DR-Locus beispielsweise umfasst nach der neuen Nomenklatur die Allele DRB1 0101 bis DRB1 1001 (nach älterer Nomenklatur entsprechend DR1-DR10). B1 steht für β 1-Kette, B2 für β 2-Kette etc. des HLA-II-Moleküls. Von DR4 sind bis dato 33 Subtypen beschrieben und werden als HLA-DRB1 0401 bis 0433 bezeichnet. Tabelle 2 stellt die alte und neue Nomenklatur für DRB1-Allele gegenüber.

Die Sekundärstruktur des HLA-II-Moleküls formt eine α - und β -Kette; durch Faltung entsteht die Tertiärstruktur mit den 4 Domänen (α 1, α 2, β 1, β 2). Die durch Polymorphismen im Bereich dreier hypervariabler Regionen strukturvariable β 1-Kette bildet zusammen mit der strukturell konstanten α 1-Kette die Antigenbindungsstelle, die sich durch eine sehr hohe Diversität der Antigenerkennung auszeichnet.

Stastny beobachtete 1978 bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis ein häufigeres Vorkommen der DR4-Region des HLA-II-Gens. Später wurde gezeigt, dass der HLA-DR4-Haplotyp nicht nur eine Assoziation mit der Diagnose RA zeigt, sondern auch mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Neben dem DR4-Locus konnte auch für HLA-II-DR1 und -DR10 eine Assoziation zur Diagnose RA belegt werden. Nach der neuen Nomenklatur (WHO Nomenclature Committee 1984, Marsh 2003) entspricht dies den Genomabschnitten HLA DRB1 01, 04 und 10, wobei die assoziierten Abschnitte durch weitere Subgruppenanalyse später noch exakter benannt werden. Mit dieser Subspezifizierung verbunden ist die Erkennung des Shared Epitope (SE+) (Gregerson et al., 1987). Es beschreibt RA-assoziierte identische Nukleotidsequenzen mit den Motiven QKRAA, QRRAA und RRRAA an Position 70-74, die für die dritte hypervariable Region in der Bindungsgrube der β 1-Kette des HLA-Moleküls kodieren. Bisher erfolgte deren Differenzierung in den Allelen DRB1 0401, 0404, 0405, 0408 (zu DRB4), 0101, 0102 (DRB1), 1402 (DRB6) und 1001 (DRB10). Der Mechanismus, durch den das Shared Epitope die Entstehung der RA triggert ist unbekannt; vermutet wird die Bindung eines bestimmten, körpereigenen (Gao 1990) Peptidantigens mit passender Aminosäuresequenz, das die Autoimmunreaktion auslöst. Eine andere Hypothese geht von einer Wirkung des Shared Epitope s bei der Präsentation körpereigener Peptide im Rahmen der Selektion des T-Zell-Repertoires im Thymus aus (Roudier 2000, Lard et al., 2002) mit der Folge des Überlebens autoreaktiver T-Zell-Klone. Einer Hypothese nach existiert das Shared Epitope auch in den Antigenen verschiedener Mikroorganismen, fungiert dort in einem bestimmten Kontext als Epitop

für das Immunsystem und führt im Laufe einer Immunantwort schließlich zu einer Durchbrechung der Toleranz („molecular mimicry“ Hypothese).

Nepom und Nepora haben 1992 das relative Risiko, an RA zu erkranken, berechnet. Homozygote SE+ Patienten tragen ein Risiko von 1:7, Heterozygote SE+ Patienten dagegen von 1:30 mit jedoch höherem Risiko von 3 bis 6, wenn das SE mehrfach auf verschiedenen Allelen auftritt (Compound-Heterozygotie) im Vergleich zu SE-negativen Patienten, die nur eine Wahrscheinlichkeit von 1:580 haben, an einer RA zu erkranken. Mehrere nachfolgende Untersuchungen haben diesen „Gendosiseffekt“ bestätigt (Reveille 1998, Prediger et al., 1997, Matthey et al., 1999).

Auch die Progressionsgeschwindigkeit ist mit dem Vorkommen des HLA-DR4 assoziiert. Die stärkste radiologische Progression tritt bei 0401/0401-Homozygotie auf, gefolgt von 0401/0404 oder 0401/0408-Compound-Heterozygotie (Matthey et al., 1999).

Bei Kaukasiern sind vor allem die DRB1-04-Allele (0401, 0404, 0405, 0408) prädiktiv für eine progressive und schwere Erkrankung und das Auftreten eines Felty-Syndroms, gekennzeichnet durch signifikant häufigerer extraartikulärer Manifestationen, häufigerer Operationsbedürftigkeit und rascherer Entwicklung radiologischer Erosionen sowie schlechterem Outcome im Health Assessment Questionnaire (HAQ) (Harrison et al., 1999, Benazet et al., 1995, Reveille 1998, Prediger 1997, Van Zeben et al., 1991). Die gleichzeitige Untersuchung des SE auf anderen Genabschnitten wie DR1, DR6 und DR10 erhöht zwar die Sensitivität, jedoch verringert es die Spezifität (Nepom et al., 1996). Das Vorhandensein von Allelen und die Dosis (einfach versus zweifach SE+), die für das Shared Epitope kodieren, geht mit signifikant stärkerer Progression von Erosionen in Röntgenaufnahmen (allerdings nicht mit der Rate an vorhandenen Erosionen) einher (Harrison et al., 1999, Wagner et al., 1997, Reveille 1998), ebenso mit einer aggressiveren Therapie. Die prognostische Genauigkeit kann durch Einschluss anderer klinischer Variablen erhöht werden und ist am höchsten bei Vorliegen von Erosionen und Seropositivität (Nepom et al., 1996).

Kontroverse Ergebnisse in den Untersuchungen gab es bezüglich der Assoziation des Auftretens einer RA mit anderen HLA-II-Subtypen wie DQA1, DQB1, und DPB1. Festgestellte schwache Assoziationen begründen sich wahrscheinlich durch Genkopplung mit HLA-DRB1-Allelen (Fugger und Svejgaard 2000, Reveille 1998).

Ein wichtiger prognostischer Marker könnte das SE bei Patienten sein, die RF-negativ sind. Bei diesen RF-negativen Patienten könnte eine noch stärkere Korrelation zwischen Krankheitsverlauf und SE+ vorliegen (Harrison et al., 1999).

Die RA-assozierten HLA-Subtypen zeigten in der Mehrzahl der Untersuchungen keine Beziehung zum Auftreten des RF, wenngleich die Daten widersprüchlich sind, da einige Studien diesen Zusammenhang bejahten (Epplen 1999, Wagner et al., 1997, Prediger et al., 1997). In einer grossen Studie aus dem Norfolk-Register konnte nur ein geringer zusätzlicher Wert des SE gegenüber dem RF allein gefunden werden (Harrison et al., 1999).

In den meisten Studien wurde eine Korrelation mit dem radiologischen Outcome gefunden wurde. HLA ist jedoch häufig nicht prädiktiv für funktionelle Behinderung (Scott 2000, Eberhardt et al., 1996). Radiologisch lässt sich eher und deutlicher ein Zusammenhang darstellen als bei anderen Outcome-Parametern, z.B. funktionelle Behinderung, reflektiert am Health Assessment Questionnaire, was aber Folge vieler anderer Einflussgrößen sein könnte, während radiologische Veränderungen direkt die Pathogenese widerspiegeln (Harrison et al., 1999).

Auch hinsichtlich der Verträglichkeit eingesetzter Therapieschemata wurden Zusammenhänge mit bestimmten HLA-Allelen gefunden. So war in einer Untersuchung das Vorkommen von HLA-DR3 mit einer höheren Rate schwerer Nebenwirkungen im Rahmen einer parenteralen Goldtherapie assoziiert (Wegener et al., 1999, Lard et al., 2002).

Etliche Untersuchungen stellten auch Geschlechtsunterschiede bei der HLA-Assoziation fest mit einem stärkeren Einfluss der HLA DRB1 bei Frauen und einer erhöhten Frequenz von DR4 bei Männern (Harrison et al., 1999).

Auffällig ist darüber hinaus eine Inhomogenität der SE-Suszeptibilität innerhalb verschiedener ethnischer Bevölkerungsgruppen. Frequenzen der HLA-Allele wurden in allen großen Populationen untersucht und Assoziationen mit bestimmten Allelen wurden in fast allen ethnischen Gruppen gefunden. Welcher Subtyp am stärksten prädisponiert, hängt von der Allelfrequenz in der Population ab (Epplen 1999). Bei Nordeuropäer kaukasischer Abstammung und einigen Eskimo sind die Allele DRB1 0401 und 0404 am häufigsten mit der RA assoziiert (Reveille 1998). Asiaten und Teile der spanischen Bevölkerung exprimieren vorzugsweise eine HLA- β -Kette mit dem SE in DRB1 0405 (Wagner et al., 1997) und verschiedene mediterrane Populationen

(Griechen, Spanier, israelische Juden) tragen das RA-assoziierte SE häufiger auf DRB1 1001 und 0101 und seltener auf DRB1 0401. Bei nordamerikanischen Indianern fand man eher eine Assoziation der RA mit dem SE auf DRB1 1402 (Winchester 1992).

Neben HLA-II-Typen, die mit dem Auftreten einer RA assoziiert sind, wurden auch solche gefunden, bei deren Existenz die RA mit einer selteneren Häufigkeit auftritt, d.h. es handelt sich um protektive HLA-Subtypen (Mattey et al., 1999, Lard et al., 2002). Die Evidenz über die Existenz dieser protektiven HLA-Antigene ist bisher nur schwach. Zusammenfassend kann betont werden, dass zahlreiche Studien eine signifikante Assoziation zwischen definierten HLA-II-Molekülen gezeigt haben. Eine als Shared Epitope bezeichnete Gensequenz scheint die assoziative Determinante zur Inzidenz und radiologischen Progression bei RA darzustellen. Ein „Gendosiseffekt“ war in mehreren Untersuchungen auffällig. Häufig waren aber die Unterschiede in den Vergleichsgruppen nur gering und nicht immer signifikant (z.B. ein Unterschied im Larsenscore von 16% zwischen SE+ und SE- (Mattey et al., 1999), was auf eine eher schwache Prädiktion mit geringer klinischer Bedeutung hinweist.

Aus diesen Erkenntnissen stellt sich die Frage nach einer klinischen Bedeutung der Bestimmung von HLA-Subtypen als Diagnose- oder Prognosemarker. Als Zugang zu dieser Problematik muss nachfolgend auf einige spezielle Gesichtspunkte der Diagnose und Prognose der RA eingegangen werden.

2. 9. Prognosefaktoren der Rheumatoiden Arthritis

Die Prognosediskussion setzt eine eindeutige Diagnosestellung zu einem frühest möglichen Zeitpunkt der RA voraus. In der Praxis erweist sich jedoch gerade dies als schwierig, da, wie bereits erwähnt, die Erstmanifestation häufig nicht dem Vollbild der Erkrankung entspricht und sogar atypische Manifestationsformen, wie die Monarthritis initial vorliegen können. In dieser Situation sind die Klassifikationskriterien des ACR (Williamson und McColl 2001, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines Update 2002) nicht anwendbar, was deren Limitation für die Diagnose der Früh-RA (ERA) unterstreicht.

Darüber hinaus wurde im Abschnitt 1.5 bereits hervorgehoben, dass die RA heterogen hinsichtlich der Prognose ist. Dies hat erhebliche Konsequenzen für die therapeutische Entscheidung. Schließlich sollen nach sicherer Diagnosestellung nur die ca. 60-80% der

RA-Patienten frühzeitig aggressiv mit in der Folge durchaus vorhandenem Nebenwirkungsrisiko behandelt werden, bei denen ein progredienter destruierender Verlauf mit erheblichen Funktionsbehinderungen eintritt. Da diese Patienten aus dem initial präsentierten klinischen Bild nicht sicher erkannt werden können, bedarf es klinischer und labortechnischer Variablen, die mit hoher Sensitivität und Spezifität den weiteren Verlauf vorhersagen können.

Ein idealer prädiktiver Marker sollte bei einem hohen positiven Vorhersagewert sensitiv, einfach, schnell und kostengünstig zu bestimmen sein und für eine breite Anwendung zur Verfügung stehen. In den vergangenen 10 Jahren hat es bedeutsame Fortschritte in der Findung solcher prädiktiver Variablen gegeben.

Es fällt auf, dass für die überwiegende Mehrzahl dieser Faktoren widersprüchliche Daten aus den durchgeführten Studien erhalten wurden. Dies begründet sich zu einem erheblichen Anteil aus methodischen Problemen, wie der differenten Patientenselektion, oft geringen Patientenzahl, verschiedenen statistischen Methoden und unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen in den publizierten Studien. Diese Unterschiede machen eine vergleichende Interpretation schwierig.

Interessant ist die Erkenntnis, dass die ACR-Klassifikationskriterien auch in Hinblick auf die Prognose keinen prädiktiven Wert haben. Auch hier ergeben sich für diese Kriterien, ähnlich wie bei deren Anwendung für eine frühe Diagnosestellung, erhebliche Limitationen. Visser et al. entwickelte 2002 einen klinisch relevanten Prognoseindex für Patienten mit früher RA bei der ersten Vorstellung. An 524 Patienten wurden in einem Follow-up über 2 Jahre potentiell prädiktive Determinanten aus Anamnese, Untersuchung, Laborparametern und Röntgenbildern in einer logistischen Regressionsanalyse untersucht. Das daraus entwickelte prädiktive Modell enthält 7 Variablen: Krankheitsdauer bei Erstkonsultation, Morgensteifigkeit ≥ 1 h, Arthritis an 3 oder mehr Gelenken, Kompressionsschmerz beidseits in den MCP-Gelenken, Positivität für RF, anti-CCP-Antikörpern und Vorhandensein von Erosionen. Angewandt an einem individuellen Patienten ergeben sich 3 unterschiedliche klinisch relevante prädiktive Werte: selbstlimitierende Arthritis, persistierende nichterosive Arthritis und persistierende erosive Arthritis, mit sehr guten Korrelationen in Vissers Untersuchungen.

In vielen Studien wurde eine Vielzahl von Prognosefaktoren evaluiert. Man kennt neben genetischen Faktoren (HLA; TNF- α -Mikrosatelliten-Polymorphismus) demographische Faktoren (Alter, Geschlecht; Bildung, sozioökonomischer Status), klinische Faktoren (extraartikuläre Beteiligung, Rheumaknoten, HAQ, BMI), Laborparameter (BSG, CRP, RF, anti-CCP, AKA etc.) und Faktoren anhand bildgebender Verfahren.

Die bisherigen Erkenntnisse über die prognostische Bedeutung der HLA-Subtypen wurde bereits dargestellt, Die diagnostische und prognostische Bedeutung der HLA-Typen ist in der Literatur sehr gut charakterisiert, ein routinemäßiger Einsatz ist aufgrund der hohen Kosten jedoch noch nicht etabliert.

Der in vielen Studien untersuchte Rheumafaktor ist der am meisten konsistente und stärkste prognostische Einzelmarker (Åman et al., 2000), sowohl in der radiologischen Progredienz als auch im HAQ als Outcome-Parameter. In den meisten Studien zeigte sich eine klare Korrelation mit der radiologischen Progression (Scott 2000, Brennan et al., 1996, Smith und Haynes 2002), in einigen aber nicht (Möttönen et al., 1999), und der RF erwies sich oft als der beste Prädiktor im Vergleich mit anderen Faktoren für einen destruktiven Verlauf und Auftreten von Rheumaknoten (Paimela et al., 1995, Bas et al., 2000). Initiale RF-Positivität ist generell assoziiert mit schlechter Prognose (Olsen et al., 1988), aber es gibt Patienten mit schwerer RA, die RF negativ sind. Andererseits sind 70-80% der RA-Patienten seropositiv und nur ein Teil dieser Patienten entwickelt einen schweren Verlauf. Es wurde von Scott angegeben, dass 95% der seropositiven Patienten eine schlechte Prognose hatten; das wären bei 70-80% Seropositivität 67-76% aller RA-Patienten, die eine schlechte Prognose hätten. Eine hohe prädiktive Bedeutung wurde auch für die kombinierte Bewertung von RF und Krankheitsaktivität (Zeitintegral des CRP) gefunden (Möttönen et al., 1998). Weiterhin wurde gezeigt, dass der prädiktive Wert des RF z.B. von der Krankheitsdauer und -aktivität abhängig ist (Van Leeuwen et al., 1995). Eine quantitative Beurteilung des RF-Levels scheint signifikant die prognostische Bedeutung zu erhöhen (Paimela et al., 1995). Untersuchungen der einzelnen RF-Subtypen (IgA, IgG, IgM) bezüglich Prädiktion blieben inkohärent (Van Leeuwen et al., 1995), wahrscheinlich ist der IgA-RF nach Scott etwas besser; zur Diagnostik wird vor allem der IgM-RF gebraucht. Symptomlose Personen mit persistierend erhöhtem RF haben ein stark erhöhtes Risiko, RA zu entwickeln (Halldorsdottir et al., 2000).

Wie bereits erwähnt, liegt die Bedeutung der anti-CCP (APF, AKA) aufgrund der hohen Spezifität besonders im diagnostischen Bereich, neuerdings wurde auch eine gute Prädiktion für die radiologische Progression gefunden. Andere Untersucher fanden nur eine schwache prognostische Bedeutung (Bas et al., 2002). Die Bedeutung der Knorpel- und Knochenmetabolismus-Parameter wie Crosslinks, ICTP und COMP ist ebenfalls noch nicht konklusiv (siehe Abschnitt 1.6.2.), einige scheinen mit der Prognose zu korrelieren, sind aber eher keine unabhängigen Variablen. Mit der Testkombination Serum-ICTP und RF konnte ein PpW von 65% erreicht werden (Åman et al., 2000). Die Serum-Matrix-Metalloproteinase 3, die wichtigste Proteinase für den Knorpelabbau, korreliert als Marker für die Gelenkzerstörung in Frühstadien der RA für die nächsten 6-12 Monate mit dem Larsenscore und, wie auch für den RF gezeigt werden konnte, ist ein Marker für die Therapieeffektivität (Yamanaka et al., 2000).

Für das CRP wurde bereits in älteren Studien eine signifikante Korrelation mit dem radiologischen Voranschreiten der Gelenkdestruktion gezeigt, wobei die klinische Anwendung durch hohe interindividuelle Schwankungen kompliziert wird (Van Leeuwen et al., 1993) und nur das Zeitintegral über viele Jahre aussagekräftig ist. Auch die BSG und ihr Zeitintegral zeigte eine Korrelation mit dem radiologischen Langzeit-Outcome (Wick 2002), aber nicht hoch genug für die klinische Anwendung (Wolfe und Sharp 1998, Li et al., 1999). Neuere Studien widerlegen die Unabhängigkeit der entzündlichen Marker. Andere Studien finden gar keinen Zusammenhang mit dem Outcome (Aho et al., 2000).

Für Allele der Glutathione-S-Transferase (GTS) (Kandidatengen), welche für den Abbau des oxydativen Stresses bei Entzündungen wichtig ist, wird ein unabhängiger Einfluss mit Gendosiseffekt auf die Suszeptibilität und radiologische Progression der RA vermutet (Mattey et al., 1999). Andere Laborwerte (Hyaluronsäure, Complement etc.) bzw. Kandidatene sind bisher nur schlecht untersucht.

Von den soziodemographischen Faktoren erwiesen sich weibliches Geschlecht, niedriger BMI (<27) und höheres Alter (Kroot et al., 2000), aber auch junges Alter bei Krankheitsbeginn als prädiktiv für schlechtes Outcome. Pease et al. (1999) konnten zeigen, dass höheres Alter (>65) nicht mit weniger Gelenkschädigung einhergeht, jedoch häufiger Remissionsraten zu verzeichnen waren. Von den klinischen Faktoren besitzen Krankheitsdauer, Anzahl der beteiligten (geschwollenen) Gelenke (Ritchie-Index), und extraartikuläre Manifestationen wie Rheumaknoten sowie schlechter

Allgemeinzustand und funktionelle Beeinträchtigung eine negative prognostische Bedeutung. Die Krankheitsdauer korreliert mit dem HAQ, ein schlechter HAQ bei Präsentation an sich ist ein guter Prädiktor für ein schlechtes Outcome (Eberhardt et al., 1996, Scott 2000). Viele dieser klinischen und soziodemographischen Faktoren dürften nicht unabhängig sein, sie sind jedoch sehr einfach und kostengünstig zu ermitteln und in der Gesamtheit von beträchtlichem prognostischen Wert. Sie dienen derzeit der klinischen Abschätzung der Prognose und sind Grundlage für die Therapieplanung.

Radiologische Zeichen von Gelenksdestruktionen (vor allem Früherosionen) sind ein starker prognostischer Marker (Kroot et al., 2000). Rauchen scheint mit schwererem Verlauf der RA assoziiert zu sein und korreliert mit erhöhtem RF-Spiegel (Masdottir et al., 2000).

Neuere Studien zeigen, dass einzelne Prognosefaktoren nicht unabhängig sind, z.B. in multivarianten Analysen sind unabhängig nur HLA-SE+, RF-IgA, Geschlecht, nicht jedoch Variablen, die mit der entzündlichen Aktivität verbunden sind (Kaltenhauser et al., 2001).

In weiteren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe (Kaufmann et al., 2003) mit unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein niedriger BMI < 27 als Prädiktor unabhängig von der Krankheitsdauer. In einer logistischen Regressionsanalyse waren niedriger BMI und Shared Epitope beides unabhängige Prädiktoren für erhöhte radiologische Progression, wohingegen CRP und BSG keine unabhängigen Variablen waren. BMI gemeinsam mit Shared Epitope ergaben den höchsten prädiktiven Wert mit einer OR von 6.34.

Zusammenfassend muss man sagen, dass es bisher keinen idealen Prognoseprädiktor gibt und die nur mäßigen positiven Vorhersagewerte bei den meist teuren Untersuchungen die routinemäßige Anwendung nur begrenzt rechtfertigen und der individuelle Verlauf im Einzelfall nicht genau genug vorherbestimmt werden kann. Es ist nicht präzise genug, aus Gruppenstatistiken zur Prädiktion adäquat auf das individuelle Outcome zu schließen. Weiterhin ist erkennbar, dass die aktivitätsunabhängigen Variablen und verschiedene Autoantikörper eindeutiger Ergebnisse in Hinblick auf Prädiktion der progressiven RA zeigen, als aktivitätsassoziierte Parameter. Angesichts des schubweisen Aktivitätsverlaufes der Erkrankung wird dieser Zusammenhang verständlich. Eine gute Prädiktion für die radiologische Progression wurde entsprechend für das Auftreten von Früherosionen (Van Zeben und Breedveld 1996), den IgM-RF, das Vorkommen von HLA DR4 SE

sowie neuerdings für anti-zitrullinierte Polypeptid-Antikörper (anti-CCP) (Bas et al., 2002) gefunden. Es gibt einige Evidenz dafür, dass Seropositivität zusammen mit hoher Krankheitsaktivität eine starke prognostische Bedeutung haben, aber auch Evidenz dafür, dass initial schlechte funktionelle Kapazität und niedriger BMI prädiktiv und unabhängig vom Entzündungsprozess sind. Alle klinischen Zeichen einer hohen Krankheitsaktivität weisen einfach und ökonomisch auf eine schlechte Prognose hin.

Neben einem kurzen Abriss der Epidemiologie, Ätiopathogenese, Klinik und Therapie der RA, hat die Einleitung herauszustellen versucht, welche Schwierigkeiten mit einem frühzeitigen Management der RA verbunden sind. Insbesondere eine sichere Diagnosestellung und eine zuverlässige Prognoseabschätzung sind für eine adäquate Therapieentscheidung so frühzeitig wie möglich im Krankheitsprozess zu fordern. Dies kann nur durch die Entwicklung neuer Diagnose- und Prognosescores erreicht werden, in die mehrere initial erhobene klinische, genetische und labortechnische Variablen eingehen.

Gegenstand der vorgelegten Arbeit ist die Untersuchung der Wertigkeit des HLA DR4-Status hinsichtlich seiner diagnostischen und prognostischen Aussagefähigkeit bei Patienten aus dem mitteldeutschen Raum mit früher und etablierter RA.

3. Zielstellung

Die vorgelegte Arbeit wurde mit dem Ziel begonnen, das Vorhandensein des Shared Epitope des HLA DR4 auf seine diagnostische und prognostische Wertigkeit bei Patienten mit RA in einer großen rheumatologischen Ambulanz in Mitteldeutschland zu überprüfen.

Diese Fragestellung soll durch eine prospektive Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Oligo- oder Polyarthritiden beantwortet werden, bei denen initial der HLA DR4-Status erfasst wurde. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren erfolgte

- erstens eine überwiegend definitive Diagnosestellung anhand der geltenden ACR-Kriterien für die entsprechenden Krankheitsbilder und
- zweitens eine Progredienzerfassung der Arthritiden mittels konventioneller Röntgentechnik bei gesicherten RA-Fällen und Vorliegen von radiologischen Verlaufskontrollen

Durch eine statistische Auswertung soll auf folgende Fragen eine Antwort gefunden werden:

- Hat der HLA DR4-Status eine signifikante Korrelation mit der Diagnose RA?
- Erreicht der diagnostische Wert eine ausreichende Sensitivität und Spezifität für die Differenzierung der RA von anderen Formen einer Arthritis?
- Ist das HLA DR4 als Frühdiagnosemarker geeignet?
- Hat der HLA DR4-Status eine signifikante Beziehung zu einer stärkeren radiologisch messbaren Gelenkdestruktion bei Patienten mit RA?
- Lässt sich hieraus ein prädiktiver Wert für eine hohe radiologische Progression bei RA ableiten?
- Sollte die kostenintensive HLA DR4-Bestimmung für die Anwendung in der klinischen Praxis empfohlen werden?

4. Methodik

4. 1. Patienten

Untersucht wurden 247 Patienten, die sich in der ambulanten rheumatologischen Fachsprechstunde der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena vom 12.03.1996 bis 09.09.1998 mit entzündlichen Gelenkbeschwerden und Verdacht auf Rheumatoide Arthritis vorstellten. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die in diesem Zeitraum von den Hausärzten oder anderen Fachärzten mit neu aufgetretener unklarer Arthritis zur Abklärung zugewiesen wurden und welche noch nicht mit DMARD's vorbehandelt waren. In Tabelle 3 ist die Patientencharakteristik zusammengefasst.

Tab. 3 Patientencharakteristik

	Ausgewertete Patienten	Patienten, bei denen die Diagnose gesichert werden konnte	Auswertung der radiologischen Progression bei Patienten mit RA
Anzahl n	247	227	55
Alter bei Studieneintritt Mittelwert (Median (Bereich))	45,2 (45,7 (16-83))	45,4 (45,7 (16-83))	49,4 (52,1 (25-78))
weiblich (%)	209 (84,6)	194 (85,5)	47 (85,5)
männlich (%)	38 (15,4)	33 (14,5)	8 (14,5)

Entsprechend der deutlichen Geschlechtsprävalenz der RA war das weibliche Geschlecht häufiger mit 84,6% vertreten. Das Geschlechtsverhältnis zwischen Männern (n=38) und Frauen (n=209) betrug bei den untersuchten Patienten 1:5,5. Das Durchschnittsalter betrug 45,2 Jahre. Bei der Altersverteilung zeigte sich eine Häufung zwischen der 3. bis 6. Dekade (Abb. 2), welche auch ähnlich in der Gruppe der weiblichen und männlichen Patienten war (Abb. 4). In der Subgruppe der 55 Patienten (s. Abschnitt 4.4.), bei denen Röntgenaufnahmen zur Progressionsbestimmung vorlagen

und ausgewertet wurden, bestanden hinsichtlich Geschlechts- und Altersverteilung keine wesentlichen Unterschiede (Tab. 3, Abb. 3).

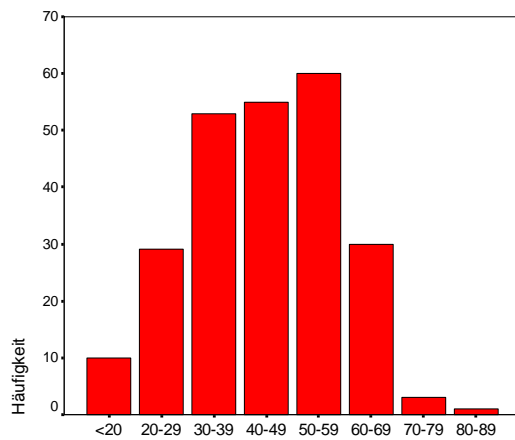


Abb. 2 Altersverteilung aller Patienten (n=247)

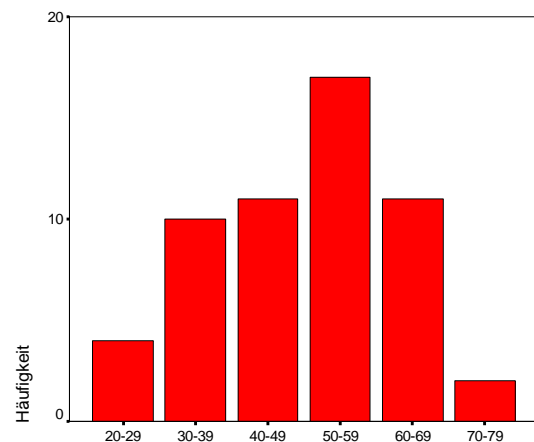
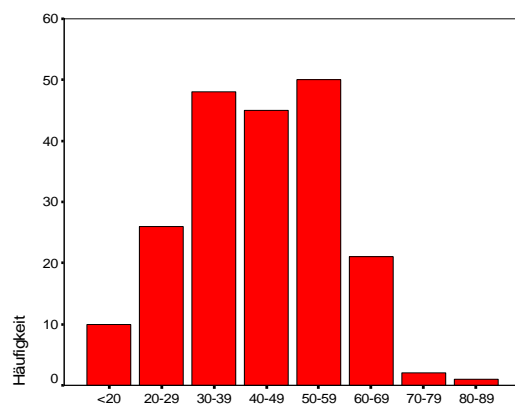
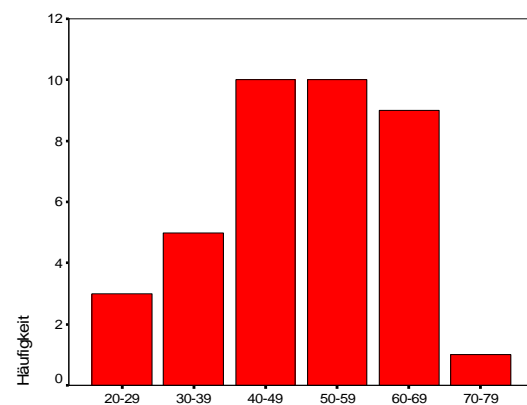


Abb. 3 Altersverteilung der Patienten mit Auswertung der radiologischen Progression (n=55)



weiblich (n=209)



männlich (n=38)

Abb. 4 Altersverteilung nach Geschlecht aufgeschlüsselt

4. 2. Datenerhebung

Zur Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen HLA-Status und der Diagnose RA wurden in einer prospektiven Kohortenstudie bei diesen Patienten bei der ersten Konsultation (Zeitraum März 1996 bis September 1998) Blutproben zur Bestimmung des HLA-Status abgenommen, ohne dass zu diesem Zeitpunkt die Diagnose bekannt

war bzw. die Verdachtsdiagnose Rheumatoide Arthritis bestätigt war. Der Beobachtungszeitraum dieser 247 Patienten erstreckte sich bis August 1999. Es fanden wiederholte Nachkontrollen der Patienten in der rheumatologischen Ambulanz statt. Die Therapie richtete sich nach den klinischen Bedürfnissen. Es wurden die anamnestischen und klinischen Daten anhand der Patientenakten der rheumatologischen Ambulanz mit Hilfe eines Datenerhebungsbogens erfasst. Neben der Diagnose, die in 92% der Fälle im Verlauf gestellt werden konnte, wurden Alter und Geschlecht ermittelt.

Einige Patienten stellten sich nach Erstkonsultation nicht wieder in der rheumatologischen Poliklinik vor. Die zugrunde liegende Diagnose der Gelenkbeschwerden konnte bei der Erstkonsultation meist noch nicht zweifelsfrei gestellt werden, da es sich bei diesen Patienten überwiegend um Frühformen bzw. Erstmanifestationen von Arthritiden handelt. Um auch diese Patienten mit auswerten zu können, wurde ein Fragebogen an die Hausärzte gesandt. Dieser Fragebogen erfasste die gleichen Angaben wie der Datenerhebungsbogen.

Von den 247 Patienten konnte bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes im August 1999 bei 227 eine Diagnose gestellt werden. Die übrigen 36 Patienten schieden aus der Studie aus. Das vorliegende Datenmaterial wurde retrospektiv aufgearbeitet. Die Diagnose wurde zur weiteren Auswertung dichotom in Rheumatoide Arthritis oder keine RA (andere Erkrankungen mit Gelenkbeschwerden) eingeteilt (s.u.).

4. 3. HLA-DR4-Bestimmung

Zur DR4-Subtypenanalytik wurde von 263 Patienten venöses Testblut in 5 ml EDTA-Medium gewonnen. Die Untersuchungen wurden sämtlich im Institut für klinische Immunologie der Universität Jena durchgeführt. Das HLA-DR-Differenzialbild wurde mittels Durchflusszytometrie als indirekter Immunfluoreszenstest an B-Lymphozyten ermittelt (FACS-Methode). Störende nicht-B-lymphozytäre Zellen wurden durch einen fluoreszenten anti-CD3-Antikörper über die Software des Durchflusszytometers eliminiert. Die Entfernung der Erythrozyten erfolgte über Lyse oder Dichtezentrifugation. Der verwendete kommerzielle Kit (HLA-DR4-Subtyping-Kit; medac Diagnostica, Hamburg) (Drover et al., 1992) enthielt folgende monoklonale Antikörper:

- NFLD-D1 anti-DR4 (alte Nomenklatur, entspricht DRB1 0401-11)
- NFLD-D2 anti-QKRAA/QRRAA (Shared Epitope positiv: DRB1 0101, 0401, 0404, 0405, 0408, 1402, 1001)
- NFLD-D11 anti-DRB1 0401
- NFLD-D13 anti-DRB1 0404
- NFLD-M16 Positivkontrolle (anti-DR)
- IgG1-2a-M Negativkontrolle

Nach Angaben des Herstellers in Übereinstimmung mit der aktuellen Studienlage wurde folgende Bewertung und Einteilung in Risikogruppen vorgenommen:

- Prozentualer Anteil des jeweiligen Antikörpers gegenüber der Positivkontrolle mit folgenden Cut-offs:
- - negativ 0-20%
 - grenzwertig 21-25% (Testwiederholung)
 - positiv 26-100%
- Einteilung der Resultate in Risikogruppen wie in Tabelle 4 dargestellt:

Tab. 4 Einteilung in Risikogruppen

NFLD-D1 anti-DR4 (B1*04)	NFLD-D2 anti-QKRAA/QRRAA (Shared Epitope)	NFLD-D11 anti-DRB1 0401 (DR4Dw4)	NFLD-D13 anti-DRB1 0404 (DR4Dw14)	Risikogruppe	Shared Epitope positiv (SE+)
-	-	-	-	1	SE-
+	-	-	-	2	SE-
-	+	-	-	3	SE+
+	+	-	-	4	SE+
+	+	+	-	4	SE+
+	+	-	+	4	SE+
+	+	+	+	5	SE+

Auf einer Skala der Risikogruppen 1 bis 5 steht 1 für das geringste Risiko, einen progredienten destruktiven Verlauf der RA zu entwickeln und 5 für das höchste Risiko.

Patienten der Gruppe 1 waren DR4 und SE negativ, die der Gruppe 2 waren HLA-DR4 positiv, jedoch hatten sie nicht das Shared Epitope (dazu zählen DRB1 0402-3, 0406-7, 0409-11). Patienten der Gruppe 3-5 waren alle Shared Epitope-positiv. Dabei hatten Patienten der Gruppe 3 das Shared Epitope aus nicht-DR4-Gruppen (DRB1 0101, 1402, 1001). Patienten der Gruppe 4 hatten das Shared Epitope aus DR4 (DRB1 0401, 0404, 0405 oder 0408), die der Gruppe 5 hatten beide Gene DRB1 0401 und 0404, welche in der kaukasischen Bevölkerung am höchsten mit RA assoziiert sind.

4. 4. Röntgenuntersuchung

Um eine Beziehung des HLA-Status zur Stärke der radiologisch messbaren Gelenkdestruktion zu untersuchen, wurden bei dem Teil der Patienten mit RA, bei denen Vergleichsaufnahmen von Händen und Füßen vorlagen, röntgenologische Verlaufskontrollen zur Progredienzerfassung mittels konventioneller Röntgentechnik in Anlehnung an die Methode von Larsen ausgewertet (Larsen et al., 1987). Von 101 Patienten mit RA lagen bei 55 Patienten auswertbare Röntgenbilder von Händen und Füßen in 2 Ebenen mit Verlaufskontrollen vor.

Die verwendeten Röntgenaufnahmen wurden alle in konventioneller Technik unter vergleichbaren Bedingungen im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Klinikums der FSU Jena angefertigt. Die Betrachtung und Auswertung erfolgte mittels optischer Hilfen (Lupe, Vergrößerungsschirm).

Von den 55 Patienten wurden jeweils 2 Aufnahmepaare der Hände und Füße (Vorfüße) jeweils in zwei Ebenen betrachtet. In einigen Fällen wurden während der Verlaufskontrollen keine Aufnahmen der Füße angefertigt, da die Patienten keine Beschwerden im Vorfußbereich hatten. Um auch diese Patienten mit zu berücksichtigen, bei denen nur Verlaufskontrollen der Hände als einen repräsentativen Manifestationsort der RA vorlagen, wurden im Punktesystem (s.u.) diese Bilder dann entsprechend doppelt gewichtet. Bei Patienten mit mehreren Verlaufskontrollen wurden die neueste Aufnahmeserie und eine ca. 2-3 Jahre zurückliegende Aufnahmeserie ausgewertet, um möglichst einen längeren zeitlichen Verlauf zu erfassen.

Eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der gewonnenen Daten wurde durch folgendes Vorgehen erreicht:

- Die Auswertung der Röntgenbilder erfolgte durch einen Untersucher (Doktorand),

-
- zur Schulung des Untersuchers erfolgte eine spezielle Unterrichtung durch erfahrene Röntgenfachärzte und Weiterbildung durch Teilnahme an der Sommerakademie Rheumatoide Arthritis, Rheumaklinik Liebenwerda 08/1999,
 - von allen Händen und Füßen wurden Röntgenbilder in 2 Ebenen berücksichtigt,
 - zum Zeitpunkt der Auswertung der Röntgenbilder waren die HLA-Subtypen bzw. Risikogruppen nicht bekannt.

4. 5. Larsen Score

Die Beurteilung der röntgenologischen Progredienz erfolgte in Anlehnung an die Methode von Larsen (Larsen et al., 1984, 1987). Der Larsen-Score beschreibt die röntgenologischen Veränderungen der RA anhand von Standardreferenzfilmen mit Hilfe von 5 Schweregraden:

- GRAD 0: keine Veränderungen
- GRAD 1: geringe Veränderungen:
 - periartikuläre Weichteilschwellung und/oder
 - periartikuläre Osteoporose und/oder
 - leichte Gelenkspaltverschmälerung
- GRAD 2: deutliche frühe Veränderungen:
 - obligate Gelenkspaltverschmälerungen an den tragenden Gelenken,
 - obligate Erosionen außer an den tragenden Gelenken,
- GRAD 3: mittlere destruktive Veränderungen:
 - obligate Gelenkspaltverschmälerungen und Erosionen an allen Gelenken
- GRAD 4: schwer destruktive Veränderungen:
 - Knochendeformierung an den tragenden Gelenken mit noch teilweise Erhalt der originalen Gelenkflächen
- GRAD 5: Mutilationen:
 - völlige Zerstörung der Gelenkoberflächen.

Die Erosion wurde dabei nach Larsen als Diskontinuität des Gelenk-Kortex von mindestens 1 mm definiert. Dislokation und Ankylose entsprachen nach Larsen Spätstadien und Sekundärphänomenen und wurden in diesem System nicht betrachtet.

Mit dem Ziel einer noch exakteren Beurteilung der radiologischen Veränderungen in der Frühphase der Erkrankung und damit der Erhöhung der Sensitivität der Methode wurde der Larsen Index unter besonderer Berücksichtigung subchondraler Zystenbildungen modifiziert (modifizierter Larsen Score). So erschien eine Unterteilung der Schweregrade 1 und 2 in die Untergruppen A und B sinnvoll: Der **Grad 1A** erfasste geringe radiologische Veränderungen, d. h. periartikuläre Weichteilschwellungen und/oder periartikuläre Osteoporose und/oder leichte Gelenkspaltverschmälerungen (entspricht dem Larsen-Grad 1) während der **Grad 1B** zusätzlich subchondrale Zystenbildungen beschrieb. Der **Grad 2A** umfasste kleine Erosionen sowie Gelenkspaltverschmälerungen an den tragenden Gelenken (entspricht dem Grad 2 nach Larsen). Für einen **Grad 2B** war wiederum der Nachweis subchondraler Zysten erforderlich. Die folgenden **Grade 3 bis 5** entsprachen der Larsen-Klassifikation.

An der Hand ergaben sich dadurch 31 zu betrachtende Gelenke. Bewertet wurden 4 distale (DIP) und 4 proximale Interphalangealgelenke (PIP), 1 Interphalangealgelenk pollicis, 5 Metacarpophalangealgelenke (MCP), zusätzlich 5 Abschnitte der Verbindung des Metacarpus mit dem Carpus - entsprechend der Gelenkflächen der Ossa metacarpalia 1-5. Im Bereich der Handwurzel erfolgte die Beurteilung der einzelnen Knochenstrukturen in ihren gelenkigen Verbindungen bzw. aneinander grenzenden Flächen in 8 Abschnitten. Ulna und Radius wurden in ihrer Verbindung zur Handwurzel betrachtet, separat wurden der Processus styloideus ulnae sowie die Articulatio radioulnaris beurteilt.

An jedem Fuß ergaben sich 29 zu beurteilende Gelenkabschnitte. Bewertet wurden 4 distale und 5 proximale Interphalangealgelenke, 5 Metatarso-Phalangeal-Gelenke, zusätzlich 5 Abschnitte der Verbindung des Tarsus mit dem Metatarsus - entsprechend der Gelenkflächen der Ossa metatarsalia 1-5. Im Bereich der Fußwurzel erfolgte die Beurteilung der einzelnen Knochenstrukturen in ihren gelenkigen Verbindungen bzw. aneinander grenzender Flächen in 6 Abschnitten. Die Tibia wurde in ihrer Verbindung zur Trochlea in 2 gelenkbildende Flächen unterteilt, die Verbindung zur Fibula als gesonderter Abschnitt betrachtet.

Insgesamt ergab sich eine Anzahl von 120 zu betrachtenden Gelenken in einer Aufnahmeserie von Händen und Füßen. Die modifizierten Larsen Scores der einzelnen Gelenke wurden als Punktwerte summiert (Grad 1A = 1,0 Punkte, und 1B = 1,5 Punkte; Grad 2A = 2,0 und 2B = 2,5 Punkte, Grad 3 = 3 Punkte, Grad 4 = 4 Punkte,

Grad 5 = 5 Punkte). Je Gelenk sind maximal 5 Punkte möglich. Die Summation dieser Punktwerte für jede Aufnahme ergibt den modifizierter Damage Score (mDS) in Anlehnung an den Damage Score von Larsen (1987) unter Berücksichtigung der oben angegebenen Gelenkzahl. An einer Hand ergab sich dadurch ein maximal möglicher mDS von 155 (31 Gelenkabschnitte), am Fuß von 145 (29 Gelenkabschnitte) und ein möglicher Gesamt-Score von 600.

Das zeitliche Fortschreiten der röntgenologisch nachweisbaren Gelenkdestruktion, der Progredienzindex (PI), wurde als Differenz der zwei zeitlich aufeinander folgenden modifizierten Damage Scores bestimmt:

$$PI = mDS_2 - mDS_1$$

Zur Vergleichbarkeit der Progredienzindizes wurde die Progression pro Jahr als Quotient aus dem Progressionindex zwischen den beiden verfügbaren Röntgenaufnahmen und dem dazwischen liegenden Zeitintervall (in Jahren) berechnet. Dieses ist jährliche Progredienz bzw. jährlicher Damagescore genannt. Für die statistische Auswertung wurde eine Einteilung in 2 Gruppen vorgenommen: „langsame Progression“ (jährlicher Damagescore < 1,5) und „rasche Progression“ (jährlicher Damagescore $\geq 1,5$).

4. 6. Berechnungen und statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 10.0 ausgewertet. Die Daten wurden in Kreuztabellen gegenübergestellt und die Maße Sensitivität, Spezifität, PpW, NpW, relatives Risiko und Odds Ratio berechnet. Der Zusammenhang wurde mit dem Chiquadrattest und dem U-Test nach Mann-Whitney überprüft. Korrelationen wurden nach dem Spearman-Rang-Korellation bestimmt.

5. Ergebnisse

5. 1. Erster Teil: Diagnose RA und Shared Epitope

Deskriptive Daten:

In Tabelle und Abbildung 5 bis 7 sind die Häufigkeiten der Diagnose, Risikogruppen und das Vorhandensein des Shared Epitope in dem untersuchten Patientenkollektiv dargestellt.

Tab. 5 Verteilung der Diagnose

Diagnose	Häufigkeit	Prozent	Patientencharakteristik	
			weiblich (%)	mittleres Alter
keine RA	126	51,0	87,3	42,0
unbekannt	20	8,1	75,0	42,2
sicher RA	101	40,9	83,2	49,6
Gesamt	247	100,0	84,6	45,2

Tab. 6 Verteilung der Risikogruppen

Risikogruppe	Häufigkeit	Prozent
1	147	59,5
2	7	2,8
3	22	8,9
4	69	27,9
5	2	0,8
Gesamt	247	100,0

Tab. 7 Häufigkeit des Shared Epitope

Shared Epitope	Häufigkeit	Prozent	Patientencharakteristik	
			weiblich (%)	mittleres Alter
SE negativ	154	62,3	83,7	44,1
SE positiv	93	37,7	88,4	47,6
Gesamt	247	100,0	85,5	45,4

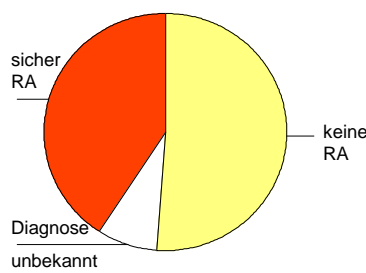


Abb. 5 Diagnose

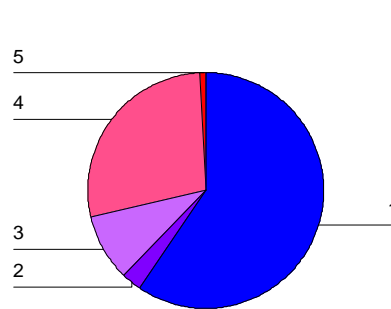


Abb. 6 Risikogruppen

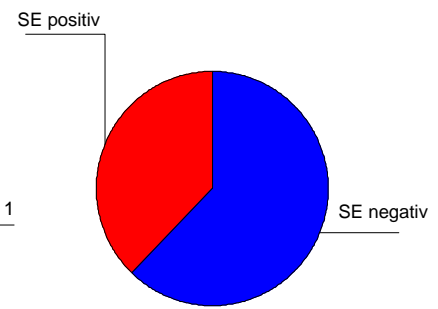


Abb. 7 Shared Epitope

Von allen Patienten haben 41% eine Rheumatoide Arthritis, 51% haben eine andere Diagnose. Bei den restlichen 8,1% konnte im Beobachtungszeitraum keine Diagnose gestellt werden (meist Patienten, die sich nach Erstkonsultation nicht wieder vorstellten oder verstorben sind). Diese schieden aus der Studie aus. Die Prävalenz der RA im untersuchten Kollektiv (n=227) beträgt 44,5%.

Rechts in Tabelle 5 und 7 sind die jeweiligen Patientencharakteristika Alter und Geschlecht der einzelnen Untergruppen aufgeschlüsselt. Es zeigt sich eine fast gleiche Geschlechts- und Altersverteilung in allen Gruppen.

Wie in Tabelle 7 ersichtlich ist, sind im Patientenkollektiv 37,7% positiv für das Shared Epitope. Weiterhin zeigt sich eine sehr inhomogene Häufigkeit für die einzelnen Risikogruppen (Tabelle 6). Gruppe 2 und 5 kommen nur sehr selten vor, die meisten Patienten lassen sich Gruppe 1 oder 4 zuordnen.

Statistische Korrelation:

In Tabelle und Abbildung 8 sind die Häufigkeiten der beiden binären Merkmale Diagnose und Shared Epitope in einer Kreuztabelle bzw. graphisch dargestellt.

Tab. 8 Diagnose und Shared Epitope

	SE positiv (%)	SE negativ (%)	Gesamt (%)	
Diagnose RA (%)	62 (61,4%) (72,1%)	39 (38,6%) (27,7%)	101 (100%) (44,5%)	Sens=0,614
Keine RA (%)	24 (19,0%) (27,9%)	102 (81,0%) (72,3%)	126 (100%) (55,5%)	Spez=0,810
Gesamt (%)	86 (37,9%) (100%)	141 (62,1%) (100%)	227 (100%) (100%)	

PpW=0,721 NpW=0,723 RR=2,61
OR=6,76

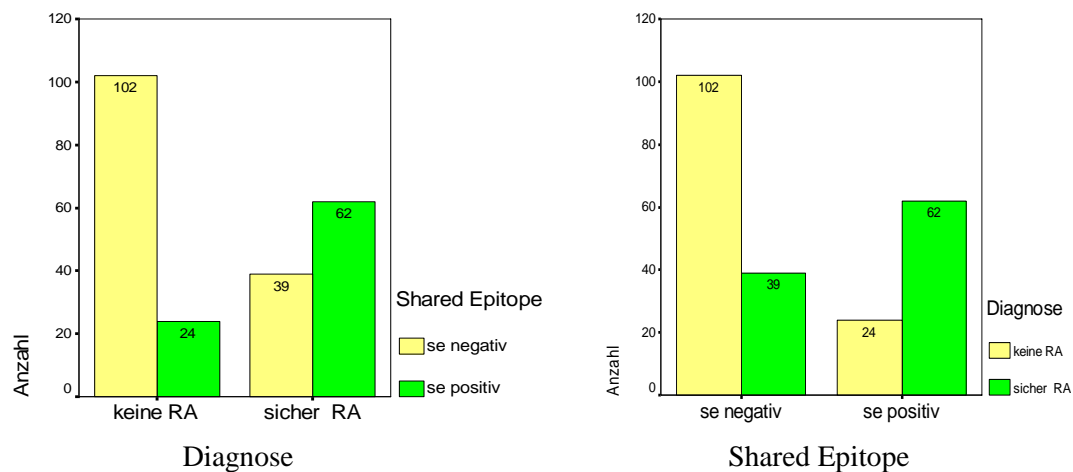


Abb. 8 Diagnose und Shared Epitope

Patienten, die an einer RA leiden, sind zu 61,4% positiv für das Shared Epitope (entspricht der Sensitivität). Hingegen sind Patienten, bei denen eine andere Gelenkerkrankung vorliegt, nur 19,0% positiv und 81,0% haben nicht das Shared Epitope (Spezifität). Andersherum betrachtet handelt es sich bei Vorliegen des Shared Epitope in diesem Patientenkollektiv mit 72,1% tatsächlich um eine RA (PpW), bei Patienten die SE- sind, nur mit 27,7% um eine RA. Diese Werte gelten natürlich nur für das untersuchte Kollektiv. Das untersuchte Kollektiv ist eine Stichprobe aus Patienten

unserer rheumatologischen Ambulanz, die sich mit unklarer Arthritis vorgestellt haben und ist dementsprechend nur auf diese Grundgesamtheit anwendbar.

Das relative Risiko RR beträgt 2,61. Die Odds Ratio (OR) beträgt 6,76.

Betrachtet man die Bestimmung des Shared Epitope als diagnostischen Test für dieses Kollektiv, ob eine RA vorliegt, so lassen sich zusammengefasst folgende Effizienzmasse angeben:

Sensitivität (Sens):	61,4%	Negativer prädiktiver Wert (NpW):	72,3%
Spezifität (Spez):	81,0%	Positiver prädiktiver Wert (PpW):	72,1%

Positive Likelihood Ratio (PLR): 3,23 (akzeptable Testeffizienz)

Negative Likelihood Ratio (NLR): 0,477 (schlechte Testeffizienz)

Die Konfidenzintervalle betragen bei 5% Irrtumswahrscheinlichkeit:

Sens=0,614	(0,550; 0,677)	NpW=0,723	(0,665; 0,781)
Spez=0,810	(0,747; 0,873)	PpW=0,721	(0,662; 0,779)

Der Zusammenhang ist statistisch signifikant (p-Wert =0,000 im Chiquadratstest)

Der positive Likelihoodquotient ist umso größer, je besser betroffene Patienten identifiziert werden und der negative Likelihood umso kleiner, je besser nicht betroffene identifiziert werden. Eine exzellente Testqualität wäre bei einer PLR > 10 und gleichzeitig NLR < 0,1 gegeben. Von akzeptabler oder mäßiger Qualität spricht man bei PLR 3-10 und NLR 0,1-0,3. Mit einer NLR von 0,477 wäre das Kriterium der akzeptablen Testqualität somit knapp verfehlt.

In Tabelle und Abbildung 9 sind die Häufigkeiten der Diagnose in Bezug auf die einzelnen Risikogruppen veranschaulicht. Hier wird ebenfalls der Zusammenhang zwischen RA und den HLA-DR4 deutlich. Die HLA-Gruppen 3, 4 und 5, die mit der RA korreliert sind und das Shared Epitope enthalten, kommen jeweils auch häufiger im

untersuchten Patientenkollektiv bei der Diagnose RA vor (je 70%, 72% und 100%) und andererseits sind die HLA-Gruppen 1 und 2 bei Patienten ohne RA deutlich häufiger (72 und 71%). Die höchste Risikogruppe 5 trat nur bei Patienten mit RA auf.

Tab. 9 Diagnose und Risikogruppe

	Risikogruppe der HLA DR4					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Diagnose RA (%)	37 27,6%	2 28,6%	14 70,0%	46 71,9%	2 100,0%	101 44,5%
Keine RA (%)	97 72,4%	5 71,4%	6 30,0%	18 28,1%	0 0,0%	126 55,5%
Gesamt (%)	134 100,0%	7 100,0%	20 100,0%	64 100,0%	2 100,0%	227 100,0%

Risiko für RA 27,6% 40% 70% 71,9% 100% 44,5%
 [5% Konfidenzintervall] [21,8%; 33,4%] [33,6%; 46,4%] [64,0%; 76,0%] [66,0%; 77,7%] [100%;100%]

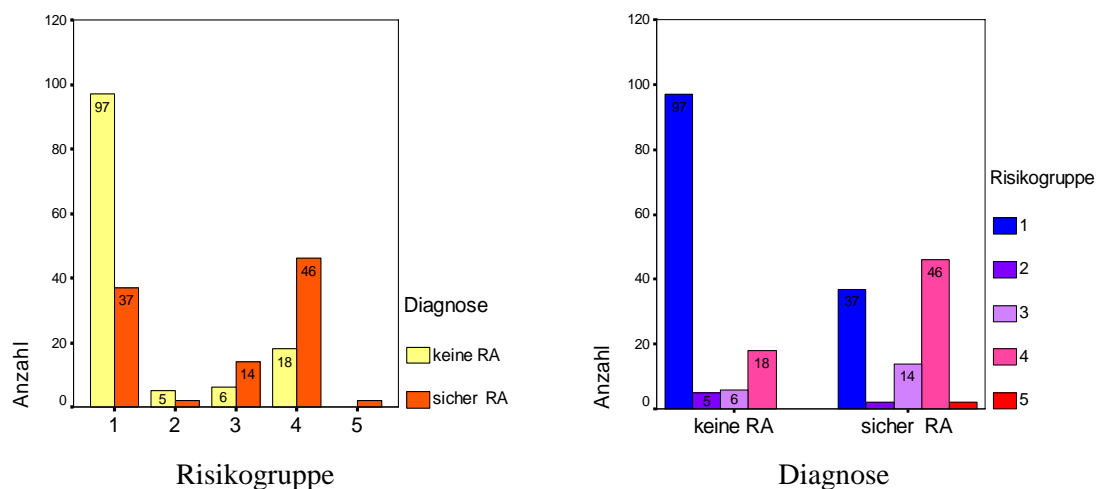


Abb. 9 Risikogruppe und Diagnose

Anhand der Tabelle 9 lässt sich für die einzelnen Risikogruppen das Risiko, dass es sich um eine RA in diesem Patientenkollektiv handelt, angeben mit dem Konfidenzintervall für 5% Irrtumswahrscheinlichkeit (unterste Zeile in Tabelle 9). Graphisch veranschaulicht ist dies in Abbildung 10. Die Grundwahrscheinlichkeit für alle Patienten, dass es sich um eine RA handelt, beträgt 44,5% (entspricht der Prävalenz im Gesamtkollektiv). Durch Bestimmung der Risikogruppen ändert sich die Wahrscheinlichkeit wie in Abb. 10 dargestellt. Ein Informationsgewinn ergibt sich am

meisten bei Vorliegen einer Risikogruppe 1 oder 5. Falls eine Gruppe 2 vorliegt, entspricht das Risiko für RA praktisch dem Grundrisiko, d.h. die Bestimmung liefert keinen Informationszuwachs.

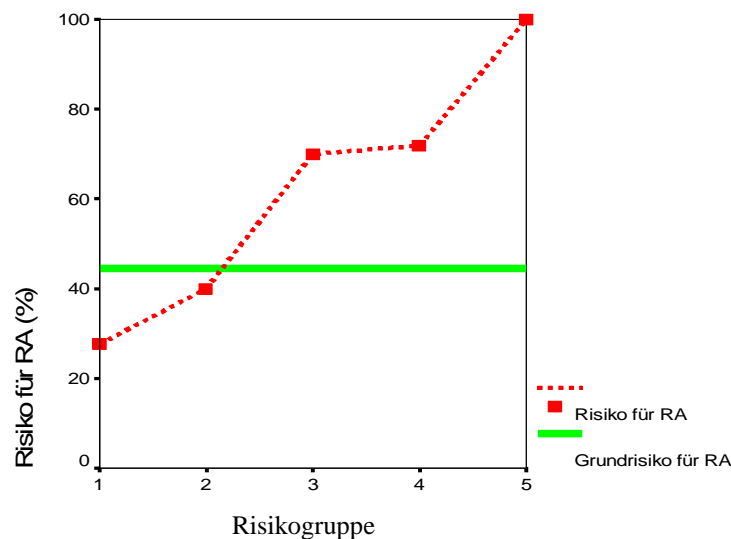


Abb. 10 Risikogruppe und Risiko für RA

In Abbildung 11 ist die Häufigkeitsverteilung des Shared Epitopes nach Geschlecht aufgeschlüsselt zu sehen. 64,4% der weiblichen Patienten sind positiv für das Shared Epitope aber nur 43,4% der männlichen Patienten haben das Shared Epitope. Die Verteilung der Häufigkeiten der Risikogruppen in den beiden Geschlechtsgruppen ist annähernd ähnlich, wobei aufgrund der geringen Fallzahlen in der männlichen Subgruppe keine statistischen Aussagen abgeleitet werden können.

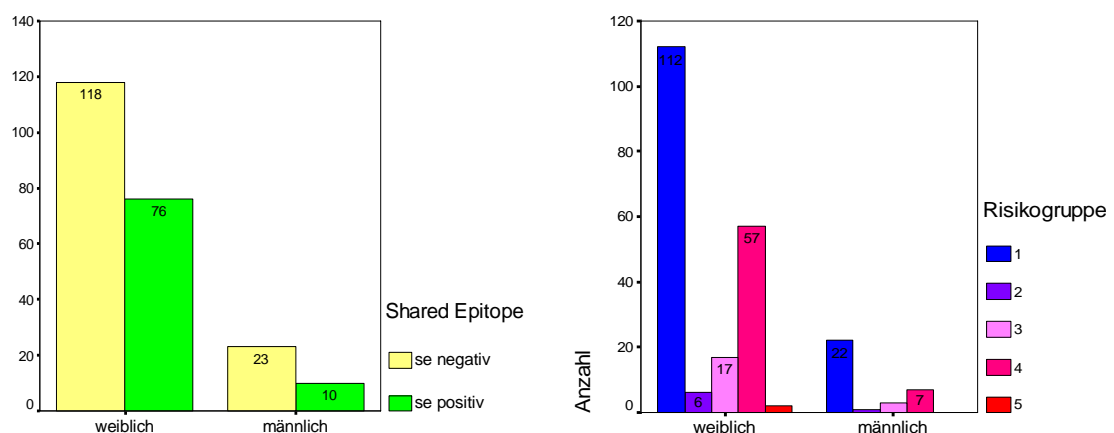


Abb. 11 Shared Epitope und Risikogruppen nach Geschlecht aufgetrennt

In Tabelle 10 sind die Häufigkeiten des Shared Epitope und der Diagnose jeweils nach Geschlecht getrennt in einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Für die beiden Geschlechtsgruppen sind die Effizienzmaße Sensitivität, Spezifität, PpW und NpW sowie das RR angegeben. Es zeigt sich, dass die Korrelation zwischen RA und Shared Epitope sowohl für die weibliche als auch für die männliche Untergruppe zutrifft mit ähnlichen Vorhersagewerten bzw. fast gleichem relativem Risiko. Aufgrund der geringen Fallzahlen besonders in der männlichen Subgruppe sind die Effizienzmaße nicht überzubewerten, was in den breiten Konfidenzintervallen zum Ausdruck kommt.

Tab. 10 Diagnose und Shared Epitope nach Geschlecht getrennt

		SE positiv	SE negativ	Gesamt	
♀	Diagnose RA (%)	53 (63,1%)	31 (36,9%)	84 (100%)	Sens=0,63 [0,56; 0,70]
	Keine RA (%)	23 (20,9%)	87 (79,1%)	110 (100%)	Spez=0,79 [0,73; 0,85]
	Gesamt (%)	76 (39,2%)	118 (60,8%)	194 (100%)	RR=2,65 OR=6,47
♂	Diagnose RA (%)	9 (52,9%)	8 (47,1%)	17 (100%)	Sens=0,53 [0,36; 0,67]
	Keine RA (%)	1 (6,2%)	15 (93,8%)	16 (100%)	Spez=0,94 [0,85; 1]
	Gesamt (%)	10 (30,3%)	23 (69,7%)	33 (100%)	RR=2,59 OR=16,9

♀ PpW=0,70 [0,63; 0,76] NpW=0,74 [0,68; 0,80]
 ♂ PpW=0,90 [0,80; 1] NpW=0,65 [0,49; 0,81]

Für die ordinal skalierten Daten wurde die Rangkorrelation nach Spearman berechnet (Tab. 11):

Tab. 11 Korrelationsanalyse

Spearman-Rho (n=227)		Diagnose	Shared Epitope	Risikogruppe	Geschlecht
Shared Epitope	Korrelationskoeffizient <i>Sig. (2-seitig)</i>	0,434** 0,000			
Risikogruppe	Korrelationskoeffizient <i>Sig. (2-seitig)</i>	0,421** 0,000	0,957** 0,000		
Geschlecht	Korrelationskoeffizient <i>Sig. (2-seitig)</i>	0,058 0,382	-0,064 0,334	-0,072 0,282	
Alter	Korrelationskoeffizient <i>Sig. (2-seitig)</i>	0,267** 0,000	0,124 0,066	0,108 0,109	0,161* 0,017

** Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig).

* Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

Ein Korrelationskoeffizient bis $r=0,2$ wird als sehr geringe, bis 0,5 als geringe, bis 0,7 als mittlere, bis 0,9 als hohe und darüber als sehr hohe Korrelation bezeichnet. Demnach wäre die hier vorliegende Korrelation der Diagnose mit dem Shared Epitope von $r=0,434$ und mit den Risikogruppen von $r=0,421$ als gering zu bezeichnen. Dennoch ist die Korrelation deutlich und auf dem Niveau von 0,01 auch statistisch signifikant.

Es gibt keine Korrelation der Risikogruppen bzw. Shared Epitope mit dem Geschlecht. Zwischen Diagnose und Alter besteht ebenfalls eine geringe und signifikante Korrelation, was bereits in Tabelle 5 im durchschnittlich um 7,6 Jahre höheren mittleren Alter bei Patienten mit der Diagnose RA zu erkennen ist. Als Ursache ist die besondere Altersprävalenz der RA zu vermuten, wohingegen Arthritiden anderer Genese (z.B. parainfektios) häufiger auch bei jüngeren Patienten vorkommen.

Zum Ausschluss einer Scheinkorrelation mit Einfluss einer der Störvariablen Alter oder Geschlecht wurde eine partielle Korrelationsanalyse durchgeführt. Unter der Annahme, dass das Alter eine Störvariable ist, ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r=0,418$ für Shared Epitope und $r=0,417$ für die Risikogruppen mit der Diagnose RA ($p<0,0005$). Analog für Geschlecht als Störvariable ergibt sich $r=0,439$ bzw. 0,433 ($p<0,0005$). D.h. Alter und Geschlecht sind keine Störvariablen.

5. 2. Zweiter Teil: Shared Epitope und radiologische Progredienz

Für 55 Patienten mit RA waren radiologische Verlaufskontrollen verfügbar. Bei diesen Patienten wurde die jährliche radiologische Progredienz als Damagescore erfasst. Tabellen 12 und 13 zeigen die Häufigkeitsverteilung der Risikogruppen und des Shared Epitope für diese Untergruppe. Da es sich ausschließlich um Patienten mit RA handelt, kommt im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv in dieser Patientengruppe das Shared Epitope mit 61,8% häufiger vor und hohe Risikogruppen sind entsprechend häufiger vertreten.

Tab. 12 Häufigkeit der Risikogruppen bei Patienten mit radiologischen Verlaufskontrollen

Risikogruppe	Häufigkeit	Prozent
1	21	38,2
2	0	0
3	7	12,7
4	25	45,5
5	2	3,6
Gesamt	55	100,0

Tab. 13 Häufigkeit des Shared Epitope bei Patienten mit radiologischen Verlaufskontrollen

Shared Epitope	Häufigkeit	Prozent	Patientencharakteristik	
			weiblich (%)	mittleres Alter
SE negativ	21	38,2	90,5%	48,1
SE positiv	34	61,8	82,4%	50,2
Gesamt	55	100,0	85,5	49,4

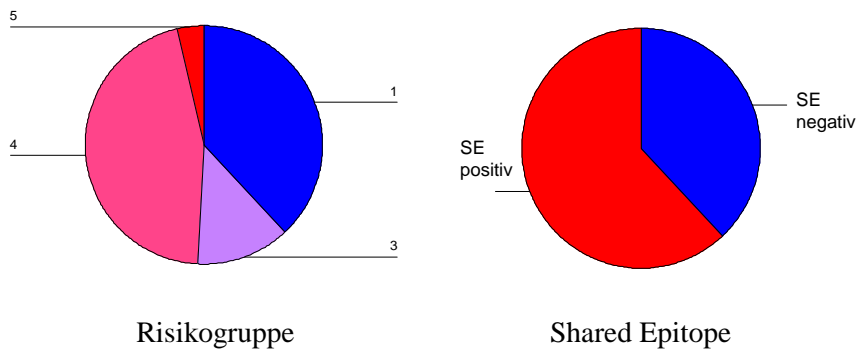


Abb. 12 Shared Epitope und Risikogruppen bei Patienten mit radiologischen Verlaufskontrollen

Statistische Korrelation:

Als Ergebnis der Auswertung der Röntgenaufnahmen mit Ermittlung des Damagescores ergab sich für 16 Patienten ein Damagescore von 0,00, d.h. diese haben keinerlei radiologische Progredienz. 9 Patienten haben Werte zwischen 0 und 1, 12 Patienten haben Werte von 1 bis 5 und die übrigen 18 haben Werte bis maximal 69,7. Im Durchschnitt haben die 55 Patienten einen Damagescore von 7,05. In Tabelle 14 sind die Mittelwerte des jährlichen Damagescore für die einzelnen Risikogruppen sowie für SE positive und negative Patienten aufgeführt. Es zeigt sich tendenziell eine höhere jährliche Progredienz für höhere Risikogruppen, jedoch haben die 7 Patienten der Gruppe 3 eine geringere jährliche Progredienz als die der Gruppe 1. Für SE positive Patienten ist eine leicht höhere Progredienz als für SE negative Patienten zu erkennen, die Unterschiede sind jedoch nicht sehr ausgeprägt. Des Weiteren zeigt sich eine deutlichere radiologische Progredienz beim weiblichen im Vergleich zum männlichen Geschlecht, hier ist der Unterschied ausgeprägter. Dies würde den Schluss zulassen, dass die Auswirkungen des Geschlechts möglicherweise stärker sind als die des HLA-Status.

Tab. 14 Mittlerer Damagescore in den einzelnen Risikogruppen

Risikogruppe	Mittelwert jährlicher Damagescore	Anzahl N	Standartabweichung
1	5,93	21	10,67
3	4,67	7	7,90
4	8,31	25	14,57
5	11,32	2	7,87
SE negativ	5,93	21	10,67
SE positiv	7,73	34	13,06
weiblich	7,43	47	12,80
männlich	4,79	8	7,28
gesamt	7,05	55	12,13

In Abbildung 13 sind graphisch die Damagescores der einzelnen Patienten nach Risikogruppen bzw. nach Shared Epitope geordnet. Hier wird deutlich, dass die einzelnen Werte der jährlichen Progredienz sehr stark streuen. Es gibt viele Patienten mit nur geringen radiologischen Veränderungen, was sich als nur geringfügiger Punktezuwachs im Damagescore zwischen 0 und 10 Punkten pro Jahr äußert. In allen

Gruppen gibt es ein paar wenige Patienten mit sehr starken Veränderungen mit jährlicher Progredienz von über 10 bis maximal 69,7 Punkten. Eine jährliche Progredienz von 69 bedeutet bei einem maximalen Gesamtscore von 600 eine rasche Progredienz, die nach wenigen Jahren zur vollständigen Zerstörung aller Gelenke an Händen und Füßen führen würde. Betrachtet man die einzelnen Punkte in Abbildung 11, dann ist ein Zusammenhang zwischen Shared Epitope bzw. Risikogruppe und Progredienz nicht mehr klar erkennbar. Würde man gar die beiden Patienten in Gruppe 1 und 4 mit den beiden höchsten Damagescorewerten von 41 und 69 außer Acht lassen, ist eine Korrelation nicht mehr vorhanden. Im U-Test nach Mann-Whitney ergibt sich ein p-Wert von 0,43, d.h. es liegt keine signifikante Korrelation zwischen Shared Epitope und radiologischer Progredienz vor.

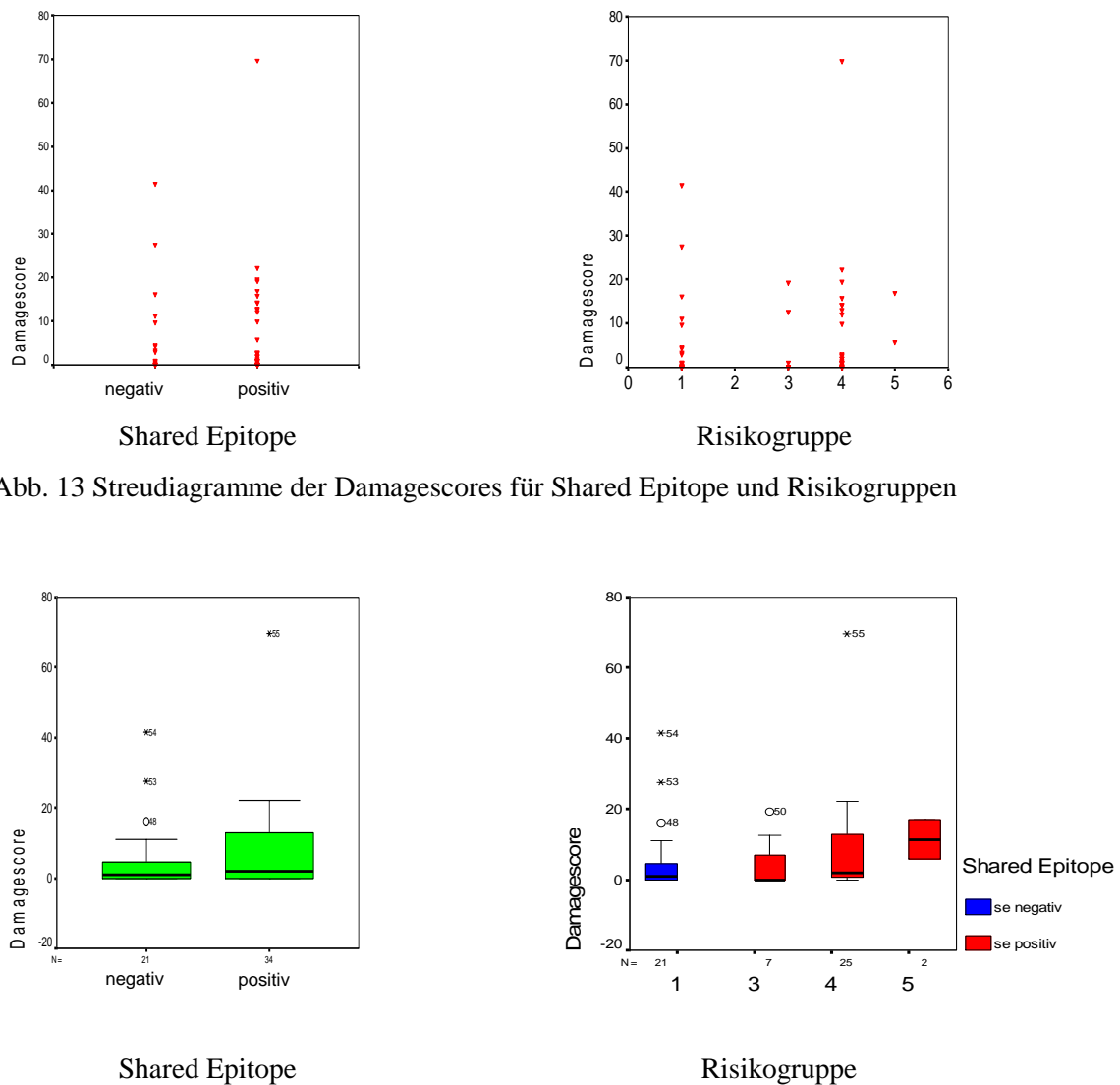


Abb. 14 Boxplot der Damagescores für Shared Epitope und Risikogruppen

Die Darstellung des Damagescores als Boxplot in Abbildung 14 lässt ebenfalls eine Tendenz zur etwas stärkeren radiologischen Progredienz bei Shared Epitope positiven Patienten bzw. bei Patienten mit höheren Risikogruppen erkennen. Es bestehen jedoch deutliche Überlappungen der einzelnen Plots. In Risikogruppe 5 ist die stärkere Progredienz am deutlichsten zu erkennen.

Für die statistische Auswertung wird wie bereits erläutert eine Einteilung in 2 Gruppen, wie sie in der Literatur ebenfalls üblich ist (Dixey et al., 2004), vorgenommen: „langsame Progredienz“ (jährlicher Damagescore $< 1,5$) und „rasche Progredienz“ (jährlicher Damagescore $\geq 1,5$). Damit lässt sich wieder eine Kreuztabelle aufstellen (Tabelle 15).

Tab. 15 Shared Epitope und radiologische Progredienz (Damagescore)

	SE positiv	SE negativ	Gesamt	
Rasche Progredienz (Damagescore $\geq 1,5$)	18 (53%)	9 (43%)	27 (49%)	Sens=0,67 [0,55; 0,79]
Langsame Progredienz (Damagescore $< 1,5$)	16 (47%)	12 (57%)	28 (51%)	Spez=0,43 [0,30; 0,56]
Gesamt	34 (100%)	21 (100%)	55 (100%)	
	PpW=0,53 [0,40; 0,66]	NpW=0,57 [0,44; 0,70]	RR=1,24 OR=1,5	

Nach dieser dichotomen Einteilung haben 49% der Patienten eine rasche Progredienz. Die Gruppe der raschen Progredienz hat einen mittleren Damagescore von 14,0, die mit langsamer Progression im Mittel 0,35. Durch Bestimmung des Shared Epitope erhält man einen PpW von 53% bzw. einen NpW von nur 57%, d.h. der Informationsgewinn durch die Shared Epitope Bestimmung bezüglich der Progredienz ist nur sehr gering. Für diesen Zusammenhang ergeben sich ein RR von 1,24 und eine OR von 1,5. Der Zusammenhang ist nicht signifikant ($p=0,347$ im Chiquadratstest).

In Tabelle 16 ist die dichotome Einteilung rasche / langsame Progredienz für die einzelnen Risikogruppen dargestellt. Die beiden Patienten der Gruppe 5 haben mit einem Damagescore von 5,7 und 16,9 zwar eine rasche Progredienz. Wie in Abb. 13 zu sehen ist, befindet sich jedoch der höchste Damagescorewert in Gruppe 4, die zweit- und drittgrößten Werte sogar in Gruppe 1. Die dichotome Einteilung wie in Tabelle 16

wirkt somit sehr verzerrend bei z.T. nur geringen Fallzahlen und sollte für eine Wertung nicht näher herangezogen werden.

Tab. 16 Risikogruppe und radiologische Progredienz (Damagescore)

	Risikogruppe der HLA DR4					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Rasche Progredienz (Damagescore $\geq 1,5$)	9 42,9%	0	2 28,6%	14 56,0%	2 100,0%	101 44,5%
Langsame Progredienz (Damagescore $< 1,5$)	12 57,1%	0	5 71,4%	11 44,0%	0 0,0%	126 55,5%
Gesamt	21 100,0%	0	7 100,0%	25 100,0%	2 100,0%	227 100,0%

(Risiko für rasche
Progredienz)

27,6%

70%

71,9%

100%

44,5%

In Abbildung 15 sind die Ergebnisse der Tabelle 14 und 15 graphisch dargestellt.

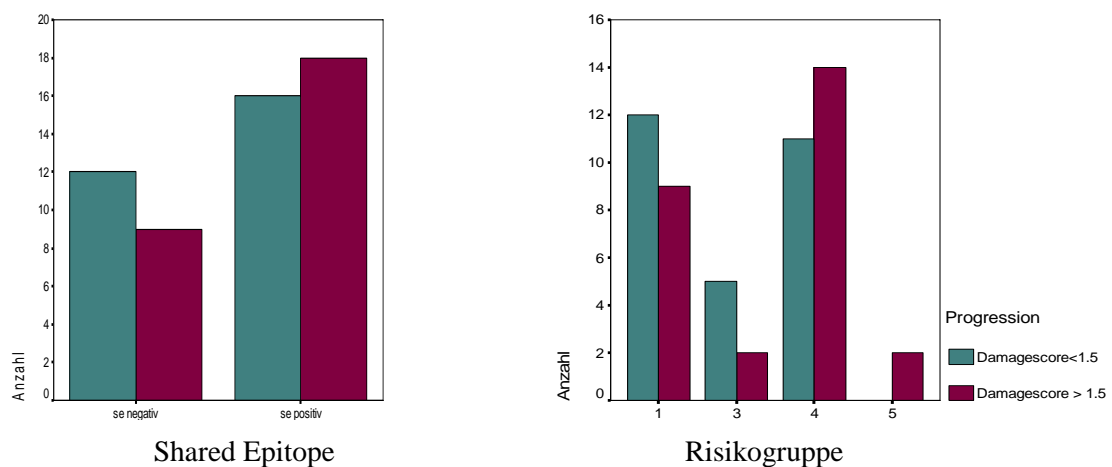


Abb. 15 Progression und Shared Epitope bzw. Risikogruppe

Tabelle 17 zeigt analog zu Tabelle 11 die Korrelationskoeffizienten zwischen den einzelnen Variablen. Es zeigt sich nirgends eine Korrelation in der Untergruppe dieser 55 Patienten, insbesondere ist der Koeffizient für Damagescore mit Shared Epitope bzw. Risikogruppe $r=0,073$ bzw. $0,100$ sehr klein und ohne Signifikanz. Auch zum Geschlecht ergeben sich keine Korrelationen. Zum Alter besteht eine inverse Korrelation von $-0,180$ (ohne Signifikanz), d.h. jüngere Patienten haben etwas höhere radiologische Progression.

Tab. 17 Korrelationsanalyse

Spearman-Rho (n=55)		Damagescore	Shared Epitope	Risikogruppe	Geschlecht
Shared Epitope	Korrelationskoeffizient	0,073			
	Sig. (2-seitig)	0,597			
Risikogruppe	Korrelationskoeffizient	0,100	0,963		
	Sig. (2-seitig)	0,466	0,000		
Geschlecht	Korrelationskoeffizient	-0,077	0,112	0,032	
	Sig. (2-seitig)	0,574	0,416	0,817	
Alter	Korrelationskoeffizient	-0,181	0,081	0,048	0,187
	Sig. (2-seitig)	0,187	0,557	0,725	0,224

** Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (2-seitig).

* Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (2-seitig).

Da die Festlegung des Grenzwertes (Cut off) von einem Damagescore von 1,5 rein willkürlich ist und es viele Patienten mit einem Damagescore in diesem Bereich gibt, wurde der Grenzwert stufenweise von 0 bis 6 in 0,5-Schritten variiert und für jeden Cut off die PpW und NpW, Sensitivität und Spezifität berechnet (siehe Abb. 16). Wie in Abb. 16 zu sehen ist, wäre ein verbesserter Cut off ein Damagescore von 1 in dem Bereich, wo sich ungefähr die 4 Effizienzmaße schneiden. Alle 4 Effizienzmaße bleiben aber auch bei diesem Cut off ungenügend zwischen 45% und 65%.

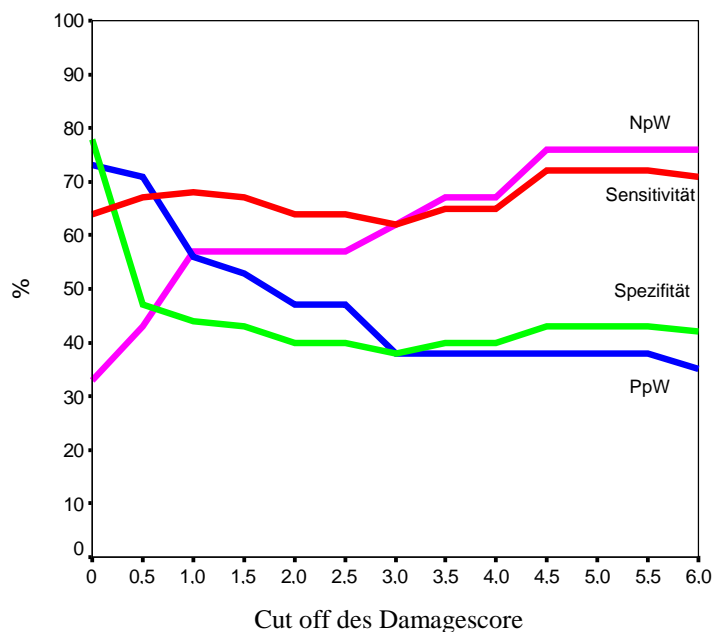


Abb. 16 Progression und Shared Epitope bzw. Risikogruppe

6. Diskussion

Das klinische Bild der RA ist sehr heterogen. Gerade in Frühstadien ist die Diagnose schwierig und teilweise nicht zweifelsfrei anhand der ACR-Kriterien zu stellen; einen definitiven Test für RA gibt es nicht. Das klinische Management der RA-Patienten ist ein herausforderndes Problem. Eine Untergruppe der Patienten mit RA hat einen progressiven Verlauf, welcher zur raschen Gelenkdestruktion und Funktionsverlust führt. Es konnte gezeigt werden, dass diese Patienten von einer früh eingeleiteten aggressiven Therapie besonders profitieren. Daher sind eine frühzeitige sichere Diagnosestellung und eine zuverlässige Prognoseabschätzung für eine adäquate Therapieentscheidung sehr wichtig. Dafür wurde in den vergangenen Jahren intensiv nach einfachen und kostengünstigen diagnostischen und prädiktiven Parametern gesucht. In einer Vielzahl von Untersuchungen wurden bestimmte Subtypen der HLA DR4, insbesondere welche das Shared Epitope tragen, als diagnostischer und prognostischer Marker mit widersprüchlichen Ergebnissen bewertet.

Zweck dieser Arbeit war die Untersuchung des Zusammenhanges des Vorhandensein des Shared Epitope des HLA DR4 auf seine diagnostische und prognostische Wertigkeit bei Patienten mit RA in einer großen rheumatologischen Ambulanz in Mitteldeutschland zu überprüfen. Diese Fragestellung sollte durch eine prospektive Verlaufsbeobachtung von Patienten mit Oligo- oder Polyarthritis beantwortet werden, bei denen initial der HLA DR4-Status erfasst wurde.

Von den insgesamt 227 untersuchten Patienten haben 44,5% eine RA und 37,7% der Patienten sind positiv für das SE. Dabei konnte im ersten Teil dieser Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein des SE und dem Auftreten von RA gezeigt werden. Die Korrelation zwischen der Diagnose RA und SE beträgt $r=0,434$ und die Odds Ratio 6,76. Der positive Vorhersagewert für die Diagnose RA bei Vorhandensein des Shared Epitope beträgt 72,1%, der negative Vorhersagewert beträgt 72,3%. Ebenfalls für die einzelnen Risikogruppen, welche sich aus dem Vorliegen des HLA-DR4, des Shared Epitope sowie einer oder beider DRB1 0404 bzw. 0401 ergeben (Tab. 4), konnte ein steigendes relatives Risiko von 27,6% für Gruppe 1 bis 71,9% für Gruppe 4 und 100% für Gruppe 5 gefunden werden. Es besteht somit ein

eindeutiger Zusammenhang zwischen den genetischen Markern der HLA-Antigene, jedoch scheint die Beziehung relativ lose zu sein. Die PpW und NpW von jeweils 72% sowie eine Sensitivität von 61% bei einer Spezifität von 81% sind als diagnostischer Test relativ schlechte Effizienzmaße. Zwar liegt eine statistisch eindeutige Korrelation zwischen dem Auftreten der RA und dem Vorhandensein des Shared Epitope, insbesondere für die HLA-Antigene DRB1 0404 und 0401 vor, jedoch gibt es viele Patienten, die eine RA haben, jedoch nicht das Shared Epitope (38,6%). Für einen diagnostischen Test als Einzelparameter wären wesentlich bessere Effizienzmaße zu fordern. Zur Diagnosestellung der RA sind die HLA-Subtypen somit als alleiniger Parameter nicht geeignet. Dies entspricht auch in etwa den in vielen anderen Studien gefunden Korrelations- und Effizienzwerten, die aufgrund der sehr unterschiedlichen Studiendesigns zwischen 50 und 85% schwanken, nie jedoch deutlich über 90% lagen. Die Anwesenheit des SE mag ein Marker der Suszeptibilität sein, aber es ist nicht geeignet als ein diagnostischer Test, da ein positives Testresultat nur eine geringe Spezifität hat und der positive Vorhersagewert als sehr gering einzustufen ist. Diese eher lose Korrelation widerspiegelt sich auch in den oft unterschiedlichen und z.T. widersprüchlichen Ergebnissen vieler anderer Untersuchungen. Eine große prospektive Untersuchung von Harrison et al. (1999) an 532 Patienten aus dem Norfolk Arthritis Register konnte keinen Einfluss jeglicher Kombinationen der HLA-DRB1-Allele auf den HAQ nachweisen und eine routinemäßiges HLA-DRB1-Screening konnte nicht empfohlen werden. Die große Kohortenstudie von Thomson et al. (1999) zeigte eine schwache Assoziation des SE und dem Auftreten der RA (OR 1,8). Weil die meisten der mit der RA assoziierten Marker auch häufig in der gesunden Allgemeinbevölkerung vorkommen, sind die Spezifität und Vorhersagewerte relativ niedrig. Es besteht eine gewisse Korrelation zwischen der RA und einzelnen DR4-Antigenen, die aber für die einzelnen Subtypen unterschiedlich stark und besonders auch in verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich ausgeprägt ist. Sie erreicht damit auch längst nicht die Werte der Sensitivität und Spezifität, wie sie für das HLA B27 beim M. Bechterew gefunden wurden.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Angaben aus der Literatur muss jedoch als eingeschränkt beurteilt werden, da es sich in der hier vorliegenden Untersuchung um ein spezifisch vorselektiertes Patientengut handelt und Ziel der Arbeit war es, die unterschiedlichen Angaben in der Literatur für unsere konkrete praxisorientierte

Situation zu überprüfen. Die hier zugrunde liegende Population sind Patienten, die sich in der Ambulanz mit Gelenkbeschwerden vorstellten. Die Prävalenz der RA in dieser Population beträgt 44,5%, wie sich in unserer Zufallsstichprobe zeigte. Sie ist hier deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung. Das bedeutet, dass es sich bei Patienten mit Gelenkbeschwerden, die sich in der rheumatologischen Ambulanz vorstellen, ohne weitere Untersuchungen mit einer Wahrscheinlichkeit von 44,5% um eine RA handelt. Bestimmen wir dann die HLA-Subtypen mit dem Shared Epitope und dieses ist positiv, liegt mit 72% Wahrscheinlichkeit eine RA vor, also erhöht sich die Wahrscheinlichkeit um 27,5%. Die 72% entsprechen dem positiven prädiktiven Wert. Andererseits handelt es sich mit ebenfalls 72% nicht um eine RA, falls das Shared Epitope negativ ist (negativer prädiktiver Wert). Diese Angaben gelten aber ausschließlich für diese spezielle Population, da die PpW und NpW prävalenzabhängig sind. Diese PpW und NpW wären streng genommen nicht zutreffend für z.B. stationäre Patienten mit einer Arthritis, da es sich um eine anders selektierte Population handelt. Wenn man das Shared Epitope als diagnostischen Test anwendet, ergeben sich eine Sensitivität von 61% und eine Spezifität von 81%. Diese Werte sind prävalenzunabhängig, sie lassen sich also auch auf andere Populationen anwenden. In der vorliegenden Untersuchung sind im Vergleich zur Gesamtbevölkerung sehr wahrscheinlich schwere RA-Verläufe überrepräsentiert, da viele Patienten mit milder klinischer Symptomatik häufig nicht in einer Fachambulanz vorgestellt werden.

Bisher wurde für die RA kein diagnostischer Parameter gefunden, mit dem mit ausreichender Verlässlichkeit die Diagnose gestellt werden kann. Die Diagnosestellung erfolgt unverändert anhand klinischer und radiologischer Parameter gemäß der ACR-Kriterien. Einzig der RF als Laborparameter ist in den ACR-Kriterien enthalten. Dieser erreicht auch deutlich höhere Werte für Sensitivität und Spezifität als die HLA-DR4-Typisierung bzw. des Shared Epitope. Nach Kaarela et al. (1985) betragen Sensitivität und Spezifität des RF-Nachweises mindestens 80 %, nach Bas et al. (2000) 72% bzw. 89%. Ob der zurzeit noch relativ teuren HLA-DR4-Typisierung in der Diagnosestellung in Frühstadien der RA (ERA) in Modellen, welche gleichzeitig andere Parameter berücksichtigen, eine gewisse Bedeutung zukommen wird, ist Gegenstand zahlreicher Forschungen. Neuere Krankheitskonzepte sehen in der RA eine Gruppe heterogener Erkrankungen mit unterschiedlichen Verlaufsformen und in diesem Fall könnte die genetische Assoziation mit spezifischen Epitopen deutlich stärker ausgeprägt

sein. Möglicherweise sollte in den ACR-Kriterien einer Subgruppe von Patienten mit strenger HLA-Assoziation und entsprechender Prognose Rechnung getragen werden.

In den letzten 20 Jahren gab es ein beträchtliches Interesse, das Outcome der RA zu untersuchen und besonders der Frage nachzugehen, ob es möglich ist, den individuellen Verlauf der Erkrankung durch Messung bestimmter Variablen zu Beginn der Erkrankung vorherzusagen. Große Hoffnungen richten sich an prognostische Marker, um wie bereits dargelegt frühzeitig einen Therapieentscheid zu treffen. Statistische Methoden wie schrittweise logistische Regressionsanalysen haben eine Vielzahl von demografischen, klinischen und Laborparametern als Prognosemarker identifiziert. Die Datenlage über den prognostischen Wert der HLA-Subtypen bzw. des SE ist uneinheitlich. Für eine Prädiktion der Prognose, d.h. dass das Vorliegen des Shared Epitope auch einen rascher progredienten Verlauf der RA impliziert, konnte in dieser Untersuchung kein Nachweis erbracht werden. Die Tendenz zu einem leicht beschleunigten Verlauf mag in den Zahlen der Tabelle 14 erkennbar sein, jedoch ist der Zusammenhang statistisch nicht signifikant und die individuellen Verläufe innerhalb des hier beobachteten Zeitraumes sind sehr unterschiedlich mit nonerosiven Patienten ohne nachweisbare Progredienz der Erkrankung bis hin zu sehr rasch verlaufenden Krankheitsfällen (Abb. 13). Der genetische Parameter des HLA-Status ist somit im Einzelfall allein nicht in der Lage, den Verlauf der RA adäquat vorherzusagen, so dass damit ein Therapieentscheid abgeleitet werden könnte. Wie in Abbildung 13 gut zu sehen ist, kann im Einzelfall der Verlauf der RA sehr variabel sein. Sowohl in der SE+ als auch in der SE- Gruppe gibt es Verläufe mit sehr rascher Progredienz, d.h. mit einem jährlichen Zuwachs von 70 Punkten im Larsenscore, als auch viele Patienten ohne erkennbare Progredienz. Die einzelnen Verläufe streuen sehr stark in dieser kurzen Beobachtungsperiode von wenigen Jahren. Trotzdem lässt sich anhand der Verläufe der modifizierten Damage Scores erkennen, dass die Progressionsraten bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich sind. Das unterstreicht die Aussage, dass es sich bei der RA um eine Erkrankung handelt, die zwar im Wesen gleich aber im Ausmaß und Tempo individuell sehr unterschiedlich verläuft.

Dieses Resultat steht im Einklang mit den Schlussfolgerungen der vergleichenden Analyse vieler Studien, wie sie in der Review-Arbeit von Wassmuth und Wagner (1999) dargestellt sind. Als Einzelparameter werden die HLA-DRB1-Allele als

ungeeignet bewertet um eine befriedigende Prognosestratifizierung zu erlauben. Während z.B. Chen et al. (2002), Listing et al. (2000), Combe et al. (2001) und Thomson et al. (1999) durchaus einen Einfluss auf die Prognose mit klinischer Relevanz ableiten können, wurde die HLA-Bestimmung als prognostischer Test von van Jaarsveld et al. (1998), de Vries et al. (1999), Harrison et al. (1999) und Rau et al. (2000) als nicht sinnvoll erachtet. In der Literatur lassen sich bezüglich der Prädiktion Angaben für den PPW von 80-90% und NPW von 50-70% finden (Drossaers-Bakker et al., 2002). In Untersuchungen zeigte sich der RF meist als stärkerer Prädiktor als genetische Marker (Rau et al., 2000, Wassmuth et al., 2002) und für den RF wurden von allen Prädiktoren einheitlich die besten Vorhersagewerte gefunden (van Jaarsveld et al., 1998). Daher bescheinigen einige Autoren der HLA-Subtypisierung keinen additiven prognostischen Nutzen (Harrison et al., 1999, Rau et al., 2000).

Ganz andere Bedeutung könnte die HLA-Bestimmung im Rahmen von Prognosescores, die sich mehrerer Parameter bedienen, erlangen. Welche Kombination die geeignetste ist, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Verheißungsvolle Ergebnisse konnten durch verschiedene Kombinationen in schrittweise logistischen Regressionsanalysen erzielt werden. Van Zeben und Breedveld (1996) konnten dadurch eine Genauigkeit von 70-80% erzielen. Eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität konnten Wassmuth et al. (2002) bei gleichzeitiger Betrachtung von SE und RF zeigen. Ein deutlicher Nutzen (OR 7,6) für die Prädiktion konnte in der Untersuchung von Chen et al. (2002) bei gemeinsamer Betrachtung des SE zusammen mit dem TNF α -Allel 11 nachgewiesen werden. Drossaers-Bakker et al. (2002) konnten eine hohe Vorhersagegenauigkeit mit den Parametern RF, Gelenkschwellung, Anwesenheit von Erosionen, HAQ und Ritchiescore erreichen. Obwohl sie ebenfalls eine deutliche Assoziation mit der RA belegen konnten, ergab die HLA-Typisierung nur eine begrenzte zusätzliche Verbesserung der Prädiktion von 3% bei radiologischer Progression als Endpunkt, nicht jedoch bei anderen Endpunkten wie z.B. HAQ oder Arbeitsunfähigkeit. In einer großen prospektiven Studie aus dem Norfolk-Arthritis-Register waren RF in Kombination mit Beteiligung zweier oder mehr großer Gelenke und Krankheitsdauer > 3 Monate mit 73% am prädiktivsten (Brennan et al., 1996). Verbesserte Vorhersagewerte von 43-83% konnten auch Scott (2000) für die radiologischer Progression durch kombinierte Beurteilung von HLA-Status, RF, Gelenkbeteiligung und Akute-Phase-Reaktion erzielen. In weiteren Untersuchungen an unserem Patientenkollektiv konnten SE-

Positivität und der BMI als unabhängige Prädiktoren in einer multivariaten Regressionsanalyse identifiziert werden, nicht jedoch CRP oder BSG (Kaufmann et al., 2003). Die OR für rasche radiologische Progredienz war 6-fach erhöht, wenn beide Faktoren BMI und SE verwendet wurden.

Ein besonderes Augenmerk gilt den beiden Patienten mit der Risikogruppe 5, welche sowohl DRB1 0401 und 0404 besitzen. Bei beiden Patienten lässt sich eine RA sichern und der mittlere Damagescore von 11 liegt leicht über dem aller anderen Gruppen. Obwohl bei nur 2 Patienten dieser Gruppe keine verallgemeinernden Aussagen gemacht werden können, stimmt dieses Ergebnis mit dem vieler anderer Untersuchungen überein. In der Literatur wurde die stärkste Assoziation und das höchste Risiko bei Patienten mit DR4 0401- und 0404- Compoundheterozygotie bei Kaukasiern gefunden (Williamson und McColl 2001, Chen et al., 2002, Harrison et al., 1999, Wassmuth et al., 2002). Einige Autoren fanden einen prognostischen Effekt sogar ausschließlich bei Vorliegen zweier SE (Williamson und McColl 2001).

Es gibt eine Vielzahl von Veröffentlichungen über die Prognose der RA. Viele dieser Studien über die Assoziation der HLA-Subtypen oder des SE mit dem Outcome der RA haben widersprüchliche Ergebnisse geliefert und es gibt erhebliche Diskrepanzen beim Vergleich dieser Studien. Ursachen der uneinheitlichen Datenlage sind u.a. in Unterschieden in der Patientenrekrutierung, radiologischen Auswertung, Studiendesign, in ethnischen Unterschieden, sowie verschiedenen Endpunkt-Parametern (Röntgen versus HAQ) zu suchen. Es besteht eine außerordentliche Komplexität der Faktoren, welche den Krankheitsverlauf beeinflussen. Ein Großteil der Studien basiert auf Patientenpopulationen aus spezialisierten Zentren mit einer entsprechenden Bias von schwererer RA. Auch anhand des bereits erwähnten Konzeptes, dass die RA eine Gruppe heterogener Erkrankungen repräsentiert, wären ebenfalls unterschiedliche und z.T. nur schwache Assoziationen mit genetischen Markern erklärbar. Ein anderes Problem stellen viele unterschiedliche radiologische Scoringmethoden in den einzelnen Studien dar und es ist schwierig, von einer auf eine andere Methode zu extrapolieren. Alle radiologischen Scoringmethoden sind stark untersucherabhängig und sind somit nicht nur eine Fehlerquelle sondern erschweren erheblich die Vergleichbarkeit.

Die Behandlung der RA wird zunehmend aggressiver. Die Aussagekraft von Prognosefaktoren, wie sie in älteren Studien unter schwächerer Therapie beschrieben

wurden, wird dadurch verändert (Williamson und McColl 2001). Die meisten Studien wie auch unsere Untersuchung basieren auf einem Beobachtungszeitraum von nur einigen Jahren. In diesem Zeitraum haben viele Einflussfaktoren einen weitaus stärkeren Einfluss auf den Verlauf der RA als der genetische Hintergrund. Z.B. können akute Schübe, zwischenzeitlich eingeleitete Therapie oder Therapieänderungen oder Therapieabbrüche, Umwelteinflüsse, interkurrente Erkrankungen etc. kurzfristig starke Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf haben. Über den Einfluss der Therapie auf die röntgenologische Progredienz der RA im Vergleich zum natürlichen Spontanverlauf ist nur wenig bekannt, da es ethisch nicht vertretbar ist, Patienten über Jahre eine medikamentöse Therapie vorzuenthalten. Es wären lange Beobachtungszeiträume vom Beginn der Erkrankung bis ins hohe Alter bei sehr vielen Patienten notwendig, die wiederum nach erfolgter Therapie gesondert untersucht werden müssten, um hier eine klarere Aussage zu finden. Solche Untersuchungen wären extrem aufwendig und langwierig. Möglicherweise zeichnet sich dann eine deutlichere Korrelation zwischen SE und Progredienz ab.

Ein weiteres Problem dieser und vieler anderer Studien stellt die Dichotomisierung der radiologischen Progression dar. Die Patienten in Umgebung des Cut-offs haben ein ähnliches Outcome und die Benutzung des willkürlichen Cut-offs ist im klinischen Alltag kritisch. Höhere klinische Relevanz dürfte die Identifizierung von Patienten in den Extrembereichen des Verlaufes sein, um eine mehr adäquate Therapie einzusetzen.

Die Geschlechtsverteilung weiblich / männlich von ca. 5:1 in unserem Patientengut entspricht in etwa der Geschlechtspräferenz der RA und stimmt mit denen anderer Studien überein. Ein signifikanter Unterschied der HLA-Korrelation zwischen Männern und Frauen ließ sich anhand der vorliegenden Daten nicht nachweisen. Allerdings stellt weibliches Geschlecht wie bereits erwähnt ebenfalls einen Prognosefaktor dar, das bedeutet bei Frauen treten häufiger schwerere radiologische Veränderungen auf (Williamson und McColl 2001). Die Unabhängigkeit dieses Faktors ist jedoch nicht bewiesen, möglich sind auch Scheinkorrelationen durch Verknüpfung mit anderen (genetischen) Faktoren.

Die eingangs geforderten Eigenschaften eines guten Vorhersagewertes wie Wirtschaftlichkeit und Präzision können also durch eine HLA-Subtypenspezifizierung

oder durch die Bestimmung des SE nicht erfüllt werden. Tendenziell ist zwar ein Zusammenhang zwischen HLA-Status und Progredienz der RA erkennbar. Eine HLA-Bestimmung zur Prognosebeurteilung und Therapieentscheidung für unsere Patientenpopulation ist nach Vorlage dieser Daten jedoch nicht zu empfehlen und in Anbetracht der relativ hohen Kosten dieser Bestimmung ein nicht empfehlenswerter Prognoseparameter. Um eine klinische Relevanz zu erlangen, sollte eine Genauigkeit der Prädiktion von mindestens 90% erreicht werden (Drossaers-Bakker et al., 2002). Je nach Fragestellung ist entweder ein besonders hoher PpW oder NpW günstig. Falls nur besonders schwere Verläufe frühzeitig einer aggressiven Therapie zukommen sollen, ist ein hoher PpW notwendig. Dann würde man nur sehr wenig Patienten überbehandeln. Will man jedoch möglichst wenig Patienten unterbehandeln, wäre ein hoher NpW erforderlich. Übereinstimmend mit Rau et al. (2000) ist eine Indikation für eine aggressive Therapie in seropositiver früher RA unabhängig der An- oder Abwesenheit genetischer Marker zu treffen. Unser Wissen über Prognosefaktoren der RA hinkt der Entwicklung neuer Therapien, welche besonders in Frühstadien effektiv sind, hinterher. Aktuell sind wir nicht in der Lage, den Langzeitverlauf zu Beginn der Erkrankung im Einzelfall genau genug vorherzusagen.

7. Schlussfolgerungen

1. In der vorliegenden Arbeit kann für unsere Patienten einer mitteldeutschen rheumatologischen Ambulanz der Zusammenhang zwischen dem genetischen Marker besonderer HLA-DRB1-Allele und dem Auftreten von Rheumatoider Arthritis nachgewiesen werden. Bei Patienten, welche DRB1-Allele haben, die das Shared Epitope tragen, liegt signifikant häufiger eine RA vor.
2. Die Korrelation zwischen diesen HLA-Allelen bzw. dem Shared Epitope und der RA ist jedoch nicht stark genug, dass die Laborbestimmung dieses Parameters als ein diagnostischer Test verwendet werden kann. Die Anforderungen von ausreichender Präzision und Wirtschaftlichkeit werden durch diese analytische Untersuchung nicht erfüllt. Sensitivität und Spezifität sind nicht ausreichend für die Differenzierung der RA von anderen Formen einer Arthritis. Das HLA-DR4 ist somit nicht als Frühdiagnosemarker geeignet.
3. Ein Zusammenhang zwischen dem Shared Epitope und einer stärkeren radiologischen Progredienz der RA ist möglicherweise schwach vorhanden, lässt sich jedoch in dieser Untersuchung auf statistisch signifikantem Niveau nicht nachweisen.
4. Somit ist der HLA-Status als Einzelparameter für eine Prognosestratifizierung und Therapieplanung der RA ungeeignet. Aktuell sind wir nicht in der Lage, den Langzeitverlauf zu Beginn der Erkrankung im Einzelfall genau genug vorherzusagen. Die kostenintensive HLA DR4-Bestimmung für die Anwendung in der klinischen Praxis kann nicht empfohlen werden.
5. Ob der HLA-Status bzw. das Shared Epitope in Prognosescores zusammen mit anderen prädiktiven Parametern oder für eine spezielle Untergruppe von RA-Patienten bei zunehmend kostengünstigeren Nachweismethoden in Zukunft eine klinische Bedeutung erlangen könnte, muss in grossen multivarianten Langzeitstudien noch genauer evaluiert werden.

8. Literaturverzeichnis

Aho K, Palosou T, Knekt P et al. Serum C-reactive protein does not predict rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2000; 27:1136-8

Åman S, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Risteli J, Kautiainen H, Helve T, Hakala M. Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis by ICTP, RF and CRP. A comparative 3-year follow-up study. Rheumatology 2000; 39:1009-13

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39:713-22

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Update 2002

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31:315-24

Bardin T, Dryll N et al. HLA system and side effects of gold salts and D-penicillamine treatment of rheumatoid arthritis. Rheum Dis 1982; 41:599-602

Bas S, Perneger TV, Mikhnevitch E, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Association of rheumatoid factor and anti-filaggrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000; 39:1082-8

Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptid antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. Rheumatology 2002; 41:809-14

Benazet JF, Reviron D, Mercier P, Roux H, Roudier J. HLA-DRB1 alleles associated with rheumatoid arthritis in southern France: absence of extra-articular disease despite expression of the shared epitope. *J Rheumatol* 1995; 22:607-10

Bernard J, Villiger PM. Rheumatoide Arthritis: Pathogenese und Pathologie. *Schweiz Med Forum* 2001; 8:179-83

Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MAF, Westhofens R et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and aulphasalazine with sulfasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350:309-18

Boki RA, Drosos AA, Tzioufas AG et al. Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:517-9

Brennan P, Harrison B, Barrett E et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *Br Med J* 1996; 313:471-6

Calvo MS, Eyre DR, Grundberg CM. Molecular basis and clinical application of biochemical markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996; 17:333-8

Chen JJ, Mu H, Jiang Y, King MC, Thomson G, Criswell LA. Clinical usefulness of genetic information for predicting radiographic damage in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(10):2068-73

Christopher WM. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients undergoing early diseasemodifying anti-rheumatic drug treatment [Dissertation]. 04/2002 UWME 730 Universität Wien

Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, Meyer O, Sany J, Daures JP, Dubois A. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001; 44(8):1736-43

Cornelia M, Weyand MD, Kevin C, Hicok MS, Goronzy MD et al. The influence of HLA-DRB1 genes on severity in rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1992; 117:801-6

de Vries N, van Elderen C, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB. No support for HLA-DQ encoded susceptibility in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(8):1621-7

Dixey J, Solymossy C, Young. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl* 2004; 69:48-54

Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, Vlieland TP, Van Zeben D, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term outcome in rheumatoid arthritis: a simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability, and disease course at 12-year followup. *Arthritis Rheum* 2002 15; 47(4):383-90

Drover S, Karr RW, Fu XT, Marshall WH. Analysis of monoclonal antibodies specific for unique and shared determinants on HLA-DR4 molecules. *Human Immunol* 1992; 40:51

Eberhardt K, Fex E, Johnson U, Wollheim FA. Associations of HLA-DRB and –DQB genes with two- and five-year outcome in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:34-9

Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol* 2000; 49:305-11

Epplen C. Genetische Komponenten von Autoimmunkrankheiten. *Internist* 1999; 40:469-75

Flasnoecker M, Thieme Innere Medizin. Thieme Verl 1999; 1622-31

Forster A. Rheumatoide Arthritis, seronegative Spondarthropathien und Lyme-Arthritis – Fortschritte in der medikamentösen Therapie. *ARS Medici* 2001; 19:906-12

Freudiger D. Untersuchungen klinischer Parameter von Patienten mit Rheumatoider Arthritis in Korrelation zur mRNA Expression von Kollagenase 3 (MMP 13) in der Synovialmembran [Dissertation]. Berlin 1999: Humbolt-Universität

Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis: HLA-DR4 and rheumatoid arthritis: studies in mice and men. *Arthritis Res.* 2000; 2:208-11

Gao X, Olsen NJ, Pincus T, Stastny P. HLA-DR alleles with naturally occurring amino acid substitutions and risk for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33:939-45

Geiler G. Pathologie und Progression der intraartikulären Entzündung bei Rheumatoid-Arthritis. *Verh Dtsch Ges Path* 1996; 80:46-57

Gonzalez A, Nicovani S, Massardo L et al. Influence of the HLA-DR β shared epitope on susceptibility to and clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean patients. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:191-3

Gough A, Faint J, Salmon M. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:4166-70

Gregerson PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis – an approach to understanding the molecular genetics of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1205-13

Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:149-51

Harrison B, Thomson W, Symmons D, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett E, Silman A. The influence of HLA-DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in an inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(10):2174-83

Harrison BJ, Symmons DPM, Barrett EM, Silman AJ. The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:2324-30

Hartung AD, Bohnert A, Hackstein H, Ohly A, Schmidt KL, Bein G. Th2-mediated atopic disease protection in Th1-mediated rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21(4):481-4

Hein G, Eidner G, Eidner T, Marzoll I, Klinner M. Rheumafaktoraktivität, Manifestationsalter und röntgenologische Progredienz der rheumatoiden Arthritis (RA) - eine retrospektive Studie. *Z Rheumatol* 1993; 52:403-8

Hein G, Oelzner P, Sprott H, Manger B. Rheumatology update. Current knowledge of etiology, pathophysiology, diagnosis and therapy of selected arthritic disorders. *Med Klin* 1999; 94:485-95

Hein G. Biochemische Marker des Knochenmetabolismus. *Arthritis und Rheuma* 1997; 17:167-72

Hochberg MC. Early aggressive DMARD therapy: The key to slowing disease progression in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28(112):3-7

Hrycaj P, Muller W. The HLA-DRB1 gene and severity of rheumatoid arthritis. *Dtsch Med Wochenschr* 1993; 118(43):1586-7

Jenkins RN, Nikaein A, Zimmermann A, Meek K, Lipsky PE. T cell receptor V beta gene bias in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1993; 92:2688-701

Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1985; 57: 1-54

Kaltenhauser S, Wagner U, Schuster E, Wassmuth R, Arnold S, Seidel W, Troltsch M, Loeffler M, Hantzel H. Immunogenetic markers and seropositivity predict radiological progression in early rheumatoid arthritis independent of disease activity. *J Rheumatol* 2001; 28:735-44

Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S, Stein G, Hein G. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003 Nov; 30(11):2350-5

Kirwan JR The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:225-8

Kremer JM. The changing face of therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics* 1995; 21.3:845-52

Krenn V, Vollmers HP, von Landberg P, Schauer B, Rupp M et al. Immortalized B-lymphocytes from rheumatoid synovial tissue show specificity from bacterial HSP60. *Virchows Arch* 1996; 427:511-8

Kroot EJ, De Jong B, Van Leeuwen M et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1831-5

Lard LR, Boers M, Verhoeven A, Vos K, Visser H, Hazes JM, Zwinderman AH, Schreuder GM, Breedveld FC, De Vries RR, van der Linden S, Zanelli E, Huizinga TW. Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affects the association of HLA class II antigens with progression of joint damage. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):899-905

Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn* 1977; 18:481-491

Larsen A, Dale K. Standardized radiological evaluation of rheumatoid arthritis in therapeutic trials. In: Dumande D. C., Jasani J. K. (eds): Recognition of anti-rheumatic drugs. MTP Press, Lancaster 1978; 285-292

Larsen A, Horton J, Howland C. The effects of auranofin and parenteral gold in the treatment of rheumatoid arthritis: an X-ray analysis. Clin Rheumatol 1984; 3:97-104

Larsen A, Thoen J. Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of one year. Scand Journal Rheumatol 1987; 16:395-401

Larsen A. A radiological method for grading the severity of rheumatoid arthritis. Academic Dissertation, Helsinki 1974

Li C, Scott DL, Deodhar A, Greenwood M, Wolfe AD, Doyle DV. Radiological gradients and predicting the progression of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1999; 58:97

Listing J, Rau R, Muller B, Alten R, Gromnica-Ihle E, Hagemann D, Zink A. HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Berlin Collaborating Rheumatological Study Group. J Rheumatol 2000; 27(9):2100-9

Marlow A, John S, Hajeer A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. The sensitivity of different analytical methods to detect disease susceptibility genes in rheumatoid arthritis sibling pair families. J Rheumatol 1997; 24:208-11

Marsh SG. HLA nomenclature and the IMGT/HLA sequence database. Novartis Found Symp. 2003; 254:165-73; discussion 173-6, 216-22, 250-2

Marsh SG. Nomenclature for factors of the HLA system, update January 1998. WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. Tissue Antigens. 1998; 51(5):582-3

Masdottir B, Jonsson T, Manfredsdottir V et al. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39:1202-5

Mattey DL, Hassell AB, Plant MJ, Cheung NT, Dawes PT, Jones PW, Thomson W, Poulton KV, Hajeer AH, Ollier WE. The influence of HLA-DRB1 alleles encoding the DERA amino acid motif on radiological outcome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1999; 38:1221-7

Mattey DL, Hassell AB, Plant MJ, Dawes PT, Jones PW, Ollier WER, Fryer AA, Aldersea JE, Strange RC. Association of polymorphism in glutathione S-transferase loci with susceptibility and outcome in rheumatoid arthritis: comparison with the shared epitope. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:164-8

McQueen FM, Tan PL. Predicting disease severity in rheumatoid arthritis. Review. *N Z Med J* 1994; 107(975):122-4

Meyer O, Combe B, Elias A, Benali K, Clot J, Sany J, Eliaou JF. Autoantibodies predicting the outcome of rheumatoid arthritis: evaluation in two subsets of patients according to severity of radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:682-5

Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353:1568-73

Möttönen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with „sawtooth“ strategy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:533-9

Moxley G, Cohen HJ. Genetic studies, clinical heterogeneity, and disease outcome studies in rheumatoid arthritis. Review. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(1):39-58

Neidhard M, Nauser N, Paulsson M et al. Small fragments of COMP in synovial fluid and serum markers of cartilage degradation. *Br J Rheumatol* 1997;34:762-9

Nepom GT, Erlich H. MHC class II molecules and autoimmunity. *Ann Rev Immunol* 1991; 9:493

Nepom GT, Gersuk V, Nepom BS. Prognostic implications of HLA genotyping in the early assessment of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:5-9.

Nepom GT, Nepora BS. Prediction of susceptibility to rheumatoid arthritis by leukocyte antigen typing. *Rheumatic Disease Clinics in North America* 1992; 18:785

Olsen NJ, Callahan LF, Brooks RH, Nance EP, Kaye JJ, Stastny P, Pincus T. Associations of HLA-DR4 with rheumatoid factor and radiographic severity in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1988; 84:257-64

Olsson AR, Wingren G, Skogh T, Svernell O, Ernerudh J. Allergic manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *APMIS*. 2003 ; 111(10):940-4

Paimela L, Leirisalo-Repo M, Helve T, Koskimies S. The prognostic value of HLA DR4 and B27 antigens in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993; 22:220-4

Paimela L, Palosuo T, Leirisalo-Repo M, Helve T, Aho K. Prognostic value of quantitative measurement of rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34:1146-50

Paliard X, West SG, Lafferty JA, Clements JR et al. Evidence for the effects of a superantigen in rheumatoid arthritis. *Science* 1991; 253:325-9

Pease CT, Bhakta BB, Devlin J, Emery P. Does the age of onset of rheumatoid arthritis influence phenotype?: a prospective study of outcome and prognostic factors. *Rheumatology* 1999; 38:228-34

Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994; 120:26-34

Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis independent of disease activity. *J Rheumatol* 2001; 28:735-44

Prediger A, Chales G, Semana G et al. Role of HLA-DR-DR and DR-DQ associations in the expression of extraarticular manifestations and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24:1272-6

Rau R, Herborn G, Zueger S, Fenner H. The effect of HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and treatment on radiographic disease progression in rheumatoid arthritis over 6 years. *J Rheumatol* 2000; 27(11):2566-75

Reveille JD, Alacron GS, Fowler SE, Pillemer SR, Neuner R, Clegg DO et al. HLA-DRB1 genes and disease severity in rheumatoid arthritis: the MIRA trial group minocycline in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1802-7

Reveille JD. The genetic contribution to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:187-200

Roudier J. Association of MHC and rheumatoid arthritis: Association of RA with HLA-DR4 – the role of repertoire selection. *Arthritis Res.* 2000; 2:217-20

Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39:24-9

Seidl C, Koch U, Buhleier T et al. HLA DRB1 04 subtypes are associated with increased inflammatory activity in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:941-9

Sharp JT, Bluhm GB, Brock A et al. Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28:16-24

Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch D A. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34:660-668

Sharp JT, Young DY, Bluhm GB et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1326-1335

Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32:903-7

Singal DP, Li J, Zhu Y. Genetic basis for rheumatoid arthritis. Review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1999; 47(5):307-11

Smith JB, Haynes MK. Rheumatoid Arthritis – A molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002; 136:908-22

Spector TD. Rheumatoid Arthritis. *Am J Hum Genet* 1992; 51(3):385-91

Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978; 298:869-71

Staub RM, Müller-Ladner U, Lichtinger T et al. Decrease of interleukin 6 during the first 12 month is a prognostic marker of clinical outcome during 36 month treatment with disease modifying antirheumatic drugs. *Br J Rheumatol* 1997; 36:1298-303

Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J, Symmons D, Silman A. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory

polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(4):757-62

Van der Heijde D, Dankert T, Nieman F, Rau R, Boers M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999; 38(10):941-7

Van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes LM. Diagnosis and course of early onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care: *Br J Rheumatol* 1998; 37:1084-8

Van Jaarsveld CH, Otten HG, Jacobs JW, Kruize AA, Brus HL, Bijlsma JW. Is there an indication for HLA-DR typing for individual patients with rheumatoid arthritis? Review. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(4):483-8

Van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DMFM et al. The acute –phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospectiv study during the first three years of disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32:9-13

Van Leeuwen MA, Westra J, Van Riel PLCM et al. IgM, IgA and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? *Scand J Rheumatol* 1995; 24:146-53

Van Zeben D, Breedveld FC. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:31-3

Van Zeben D, Hazes JMW, Zwindeman AH, Cats A et al. Assoziation of HLA-DR4 with more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 43:822-3

Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(2):357-65

Wagner U, Kaltenhäuser S, Sauer H, Arnold S, Seidel W, Häntzschel H, Kalden J, Wassmuth R. HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:341-51

Wassmuth R, Wagner U. Prognostic use of human leukocyte antigen genotyping for rheumatoid arthritis susceptibility, disease course, and clinical stratification. Review. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28(1):17-37

Wegener S, Bruhn P, Keysser M. HLA-Antigene bei Patienten mit Rheumatoid-Arthritis. *Z Gesamte Innere Med* 1999; 46:23-6

Weyand CM, Oppitz U, Hicok K, Goronzy JJ. Selection of T cell receptor V beta elements by HLA-DR determinants predisposing to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:990-8

Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extra-artikulär manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992; 89:2033-9

WHO Nomenclature Committee. Nomenclature for factors of the HLA system 1984. In: Albert ED, Baur MP, Mayr WR, eds. *Histocompatibility Testing 1984*. Berlin: Springer-Verlag, 1985: 4–8

Wick MC. Untersuchungen der radiologischen Progression bei chronischer Polyarthritis von 150 innerhalb des ersten Jahres nach Symptombeginn und Diagnose basistherapeutisch anbehandelter Patienten [Dissertation]. Universität Wien 2002

Williamson AA, McColl GJ. Early rheumatoid arthritis: can we predict its outcome? Review. *Intern Med J* 2001; 31(3):168-80

Winchester R. Genetic determination of susceptibility and severity in rheumatoid arthritis. *Ann Int Med* 1992; 117:869-71

Winchester R. The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1994; 56:389

Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:481-94

Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. A 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1571-82

Wordsworth P, Pile KD, Buckely JD, Bell JI et al. HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 1992; 51:385-91

Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:852-8

Zentilin P, Garnero A, Tessieri L, Dulbecco P, Serio B, Rovida S, Savarino V. Can *Helicobacter pylori* infection be a risk factor for the severity of rheumatoid arthritis? *Recenti Prog Med.* 2000; 91(4):175-80

Zentilin P, Serio B, Dulbecco P, Caratto E, Iiritano E, Fasciolo D, Bilardi C, Mansi C, Testa E, Savarino V. Eradication of *Helicobacter pylori* may reduce disease severity in rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(7):1291-9

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil G. Hein für die Möglichkeit der Durchführung und Übernahme der Betreuung dieser Arbeit.

Weiterhin gilt mein ausdrücklicher Dank Herrn Dr. med. Andreas Müller für die hilfreiche Unterstützung bei der Auswertung und Überprüfung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. J. Kaufmann für die zeitweise Betreuung der Arbeit und wissenschaftliche Beratung zu diesem Thema.

Ich möchte mich besonders bei Frau Dr. med. R. Adler aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie für die Unterstützung bei der Beurteilung der Röntgenaufnahmen der untersuchten Patienten bedanken.

Weiterhin danke ich meinem Vater und meiner Mutter für die Hilfe bei der Literaturbeschaffung und für die Mithilfe bei der Korrektur dieser Arbeit sowie meiner Frau Sulalai für die aufgebrachte Geduld und permanente emotionale Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Roland Diller, Mitarbeiter des Bundesinstitutes für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin Jena, für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. habil Gert Hein

Dr. med. Andreas Müller

Dr. med. Jörg Kaufmann

Dr. med. Rena Adler

Dr. Roland Diller

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 18. Juli 2005

Volker Kielstein

Curriculum vitae

Name: Volker Kielstein
Geburtsdatum: 11.11.1970
Geburtsort: Jena

Schulbildung

1977-1987 Grundschule in Jena
1987-1989 Oberschule in Jena
06/1989 Abitur

Studium

1990-1992 Elektrotechnik, TU Ilmenau
1992-1994 Elektrotechnik, RWTH Aachen
09/1994-06/2001 Medizin, FSU Jena
08/1998-12/1998 Medizin, University of Oulu, Finnland
Examina: 09/1996 Physikum, 09/1997 Erstes Staatsexamen, 09/2000
Zweites Staatsexamen, 05/2001 Drittes Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit

01.07.2001-30.06.2002 als Assistenzarzt Innere Medizin
Bezirksspital Meiringen, CH-3860 Meiringen
01.07.2002-28.02.2002 als Assistenzarzt Innere Medizin
Berner Rehasentrum, CH-3625 Heiligenschwendi
01.03.2003-28.02.2004 als Assistenzarzt Chirurgie
Spital Lachen, CH-8853 Lachen
seit 01.03.2004 als Assistenzarzt Pädiatrie
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Kinderklinik